

UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA



FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICA.

**EFFECTO ANTIULCEROSO DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO  
DE LAS HOJAS DE *Senna multiglandulosa* (SENNA) EN RATAS  
ALBINAS CON INDUCCIÓN A ÚLCERA GÁSTRICA**

TESIS

Para optar al Título Profesional de Químico Farmacéutico y  
Bioquímico

TESISTA:

Emilio Alberto Rodas Salazar

ASESOR:

Mg. Pedro Jacinto Hervias

LIMA – PERÚ

2018

## **DEDICATORIA**

A Dios, por haberme dado la vida y permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional.

A mi madre, por ser el pilar más importante y por demostrarme siempre su cariño y apoyo incondicional.

## **AGRADECIMIENTO**

A la Universidad Inca Garcilaso de la Vega, por abrirme las puertas para lograr mi formación profesional.

A mis profesores, por sus formas de enseñar y que me incentivaron a seguir adelante.

Y a todas aquellas personas que siempre estuvieron a mi lado, apoyándome en los momentos buenos y también en los difíciles.

## ÍNDICE

	Pág.
Acta de sustentación	
Dedicatoria	
Agradecimiento	
Índice general	
Índice tablas	
Índice de figuras	
Índice de anexos	
Resumen	
Abstract	
Introducción	1
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>3</b>
1.1. Descripción de la realidad problemática	3
1.2. Problemas	4
1.2.1. Problema general	4
1.2.2. Problemas específicos	4
1.3. Objetivos	5
1.3.1. Objetivo general	5
1.3.2. Objetivos específicos	5
1.4. Justificación	5
1.5. Limitaciones metodológicas	6

<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	<b>7</b>
2.1. Estado del arte	7
2.1.1. Antecedentes nacionales	7
2.1.2. Antecedentes extranjeros	8
2.2. Bases teóricas	9
2.2.1. Fisiopatología de la úlcera gástrica	9
2.2.2. Úlceras gastroduodenales ocasionadas por antiinflamatorios no esteroideos	11
2.2.3. Úlcera gástrica inducida por estrés	13
2.2.4. Úlcera gástrica inducida por <i>Helicobacter pylori</i>	13
2.2.5. Síntomas y signos de la úlcera péptica	13
2.2.6. Fármacos inhibidores de la bomba de protones	14
2.2.7. Fármacos antihistamínicos H2	15
2.2.8. Senna multiglandulosa	16
1. Identificación taxonómica	16
2. Descripción general	17
3. Distribución y hábitat	18
4. Taxonomía	18
5. Etimología	19
6. Sinonimia	19
7. Importancia económica y cultural	19
8. Usos y propiedades	20
2.2.9. Principales grupos de componentes activos de las plantas	21
2.3. Hipótesis	27
2.3.1. Hipótesis general	27
2.3.2. Hipótesis específicas	27

2.4.	Operacionalización de variables e indicadores	27
2.5.	Definición de términos básicos	28
<b>CAPÍTULO III: MÉTODODOLOGÍA</b>		30
3.1.	Tipo y diseño de investigación	30
3.2.	Población y muestra	30
3.3.	Equipos, materiales y reactivos	30
3.4.	Procedimientos	32
3.4.1.	Recolección y preparación del extracto hidroalcohólico de las hojas de Senna multiglandulosa	32
3.4.2.	Prueba de solubilidad y tamizaje fitoquímico	33
3.4.3.	Determinación del efecto antiulceroso	35
3.5.	Técnicas e instrumentos de recolección de datos	37
3.6.	Técnicas para el procesamiento de datos	37
<b>CAPÍTULO IV: RESULTADOS</b>		38
4.1.	Presentación	38
4.1.1.	Prueba de solubilidad	38
4.1.2.	Tamizaje fitoquímico	39
4.1.3.	Ensayo del efecto antiulceroso	41
4.2.	Contrastación de hipótesis	46
4.3.	Discusión	47
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>		50
5.1.	Conclusiones	50
5.2.	Recomendaciones	50
<b>REFERENCIAS</b>		51
<b>ANEXOS</b>		57

## ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1: Algunos aspectos farmacológicos de los IBP	14
Tabla 2: Algunos aspectos farmacológicos de los antagonistas H2	16
Tabla 3: Propiedades de terpenos iridoides	21
Tabla 4: Clasificación de compuestos flavonoides	22
Tabla 5: Indicadores para evaluar el efecto ulceroso según escala de Marhuenda	36
Tabla 6: Prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Senna multiglandulosa</i>	38
Tabla 7: Principales componentes químicos presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Senna multiglandulosa</i>	40
Tabla 8: Resultados de observaciones de lesiones de estómago de ratas albinas en el ensayo del efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Senna multiglandulosa</i>	42
Tabla 9: Resultados del porcentaje de inhibición en el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Senna multiglandulosa</i>	43

## ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1: Fisiopatología propuesta de la enfermedad ulcerosa gástrica	10
Figura 2: Mecanismo de regulación de secreción ácida	11
Figura 3: Efectos relacionados con la inhibición de la ciclooxigenasa	12
Figura 4: Estructura química de algunos fármacos IBP	15
Figura 5: Muestra de hojas, vainas y flor de <i>Senna multiglandulosa</i>	20
Figura 6: Ruta biosintética de los flavonoides	23
Figura 7: Ruta de biosíntesis de los alcaloides a partir de la reticulina	24
Figura 8: Ruta de biosíntesis de los terpenos	26
Figura 9: Prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Senna multiglandulosa</i>	39
Figura 10: Tamizaje fitoquímico del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Senna multiglandulosa</i>	41
Figura 11: Porcentaje de inhibición del efecto antiulceroso según grupos de tratamiento	44
Figura 12: Indometacina 80 mg/Kg	44
Figura 13: SSF 5 mL/Kg	44
Figura 14: <i>Senna multiglandulosa</i> 100 m/Kg	45
Figura 15: <i>Senna multiglandulosa</i> 300 mg/Kg	45
Figura 16: <i>Senna multiglandulosa</i> 600 mg/Kg	45
Figura 17: Ranitidina 100 mg/Kg	45



## ÍNDICE DE ANEXOS

	Pág.
Anexo 1: Matriz de consistencia	57
Anexo 2: Análisis de varianza del efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Senna multiglandulosa</i> en ratas albinas con inducción a úlcera gástrica	59
Anexo 3: Prueba de homogeneidad de varianza del efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Senna multiglandulosa</i> en ratas albinas con inducción a úlcera gástrica	60
Anexo 4: Juicios de Expertos	61
Anexo 5: Matriz de validación por juicio de expertos	62
Anexo 6: Certificado clasificación taxonómica <i>Senna multiglandulosa</i>	64
Anexo 7: Certificado de compra de animales y alimentación	65
Anexo 8: Testimonios fotográficos	67

## RESUMEN

El objetivo de la investigación realizada fue determinar si el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa* tiene efecto antiulceroso en ratas albinas con inducción a úlcera gástrica. El método empleado fue de tipo experimental, prospectivo y transversal. Para inducir la úlcera gástrica, se usó la indometacina, 80 mg/Kg, vía oral. Se formaron 6 grupos de tratamiento, cada grupo estuvo conformado por 6 ratas albinas cepa Holtzman con peso promedio de  $210 \pm 10$  g, los grupos fueron: G1: solución salina fisiológica (5 mL/Kg); G2: indometacina, 80 mg/Kg; G3: ranitidina, 100 mg/Kg + indometacina, 80 mg/Kg; G4 extracto hidroalcohólico 100 mg/Kg + indometacina 80 mg/Kg; G5: extracto hidroalcohólico 300 mg/Kg + indometacina, 80 mg/Kg; y G6: extracto hidroalcohólico 600 mg/Kg + indometacina 80 mg/Kg. Luego de la aplicación del experimento, se evidenció que el extracto en estudio fue muy soluble en agua y etanol, poco soluble en metanol, acetona y cloroformo; se evidenció la presencia de flavonoides, alcaloides, taninos y compuestos fenólicos. La dosis del extracto hidroalcohólico de 600 mg/Kg mostró tener mejor efecto antiulceroso (71% inhibición) que las dosis de 300 mg/Kg(49% inhibición) y 100 mg/Kg(33% inhibición) respectivamente ( $p < 0,05$ ); no hubo diferencia significativa al comparar el grupo de ranitidina 100 mg/Kg(76% inhibición) con la dosis del extracto hidroalcohólico de 600 mg/Kg(71% inhibición) ( $p > 0,05$ ); es probable que el efecto sea por protección de la mucosa del estómago por la presencia de taninos y por contrarrestar los efectos tóxicos de radicales libres, por la presencia de flavonoides y compuestos fenólicos. Se arribó a la conclusión de que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa* tiene efecto antiulceroso en ratas.

**Palabras clave:** *Senna multiglandulosa*, flavonoides, alcaloides, antiulceroso, ratas.

## ABSTRACT

The objective of the research was to determine if the hydroalcoholic extract of the leaves of *Senna multiglandulosa* has antiulcer effect in rats with induction of gastric ulcer. The method used was experimental, prospective and transversal. indomethacin 80 mg / kg orally was used to induce gastric ulcer. Six treatment groups were formed, each group was formed by 6 female rats Holtzman strain with an average weight of  $230 \pm 10$  g, the groups were: G1: Physiological saline solution (5 mL / Kg), G2: Indometacin 80 mg / Kg, G3: Ranitidine 100 mg / Kg + Indomethacin 80 mg / Kg, G4 hydroalcoholic extract 100 mg / Kg + Indomethacin 80 mg / Kg, G5: hydroalcoholic extract 300 mg / Kg + indomethacin 80 mg / Kg and G6: hydroalcoholic extract 600 mg / Kg + Indomethacin 80 mg / Kg. After the application of the experiment it was evidenced that the study extract was very soluble in water and ethanol, poorly soluble in methanol, acetone and chloroform, the presence of flavonoids, alkaloids, tannins and phenolic compounds was evidenced. The dose of the hydroalcoholic extract of 600 mg / Kg showed to have better antiulcer effect(71% inhibition) than the doses of 300 mg / Kg(49% inhibition) and 100 mg / Kg(33% inhibition) of weight respectively ( $p < 0.05$ ), there was no significant difference when comparing the ranitidine group 100 mg / Kg(76% inhibition) with the dose of the extract of 600 mg / Kg(71% inhibition) ( $p > 0.05$ ), it is likely that the effect is for protection of the stomach mucosa by the presence of tannins and to counteract the toxic effects of free radicals by the presence of flavonoids and phenolic compounds. It was concluded that the hydroalcoholic extract of the leaves of *Senna multiglandulosa* has antiulcer effect in rats.

**Key words:** *Senna multiglandulosa*, flavonoids, alkaloids, antiulcer, rats.

## INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) respalda el uso de las plantas medicinales para la prevención y tratamiento de diferentes patologías, por tratarse de fuente para descubrimiento de nuevos fármacos y que suele ser económico en comparación con fármacos de síntesis <sup>1</sup>.

Las plantas contienen variedad de componentes químicos que se complementan entre sí y suelen producir diversas propiedades biológicas con escasas reacciones adversas, a pesar de existir investigaciones de diversas especies faltan por investigar nuevas especies, nuevos componentes activos a los que se debe sus propiedades medicinales <sup>2</sup>.

En tal sentido, es de interés realizar investigaciones en la búsqueda de nuevos componentes activos y su actividad biológica para brindar conocimiento científico a nuestra flora tradicional <sup>3</sup>.

Por otro lado, la úlcera gástrica es una patología que la población en general la padece con frecuencia, este hecho motivó realizar el presente estudio a nivel preclínico, para el cual se diseñó un estudio experimental, transversal y prospectivo sustentados en investigaciones previas nacionales e internacionales. Con este estudio se pretende brindar un aporte científico del extracto hidroalcohólico de la *Senna multiglandulosa* y, de esta manera, contribuir al mejor conocimiento de nuestra medicina tradicional. Asimismo, existen fármacos para tratar las úlceras gástricas los mismo que presentan diversas reacciones adversas y, en muchos casos, debido a su costo, su acceso es limitado. Las investigaciones con plantas permiten incorporar a la terapéutica nuevas alternativas de tratamiento con menos efectos adversos y a bajo costo.

La presente tesis que da a conocer el proceso teórico metodológico de la investigación se expone en cinco capítulos. En el capítulo I, se plantea la

descripción de la realidad problemática, formulación del problema, los objetivos de la investigación, la justificación y las limitaciones de la investigación. En el capítulo II, se tomó en cuenta los antecedentes del estudio, bases teóricas de la investigación, se formularon las hipótesis, variables y términos básicos. En el capítulo III, se aborda la metodología de la investigación, el diseño de estudio, la población y las técnicas estadísticas para la realización de esta investigación. En el capítulo IV, la presentación de los resultados y la discusión correspondiente. En el capítulo V, las conclusiones a las cuales se arribaron y las recomendaciones pertinentes. Finalmente, se presenta las referencias y los anexos.

## CAPÍTULO I

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

#### 1.1. Descripción de la realidad problemática

La úlcera gástrica es definida como erosión del sistema gastrointestinal que se extiende a desde la submucosa hasta la muscularis mucosa. Se pensaba que la úlcera se originaba cuando los factores agresivos como el ácido clorhídrico, sales biliares y la pepsina superaban a los factores defensivos de la mucosa como el mucus, bicarbonato, restauración epitelial y el flujo sanguíneo. En la actualidad se postula que la principal causa de aparición de la úlcera es la infección del tracto gastrointestinal por la bacteria *Helicobacter pylori*, los factores psicológicos o externos constituyen agentes precipitantes de la enfermedad potenciando el efecto del microorganismo sobre la secreción del ácido clorhídrico<sup>4</sup>.

Diversas publicaciones han reportado que compuestos que se le atribuyen propiedades antioxidantes disminuyen la incidencia y severidad del daño gástrico inducido por factores agresivos <sup>5</sup>.

Los compuestos con actividad antioxidante reducen la incidencia y severidad del daño gástrico inducido por factores agresivos en particular, la capacidad de algunos extractos de origen vegetal para atrapar al radical hidroxilo en el modelo de úlcera gástrica inducida por indometacina<sup>5</sup>.

El efecto antioxidante de los polifenoles se sustenta por las propiedades biológicas y del número de grupos hidroxilo que puede contener su estructura. Como consecuencia de su acción antioxidante se le atribuye

propiedades como inhibición de la agregación plaquetaria, antiinflamatorios, anticancerígenos, vasodilatadores entre otros efectos<sup>7</sup>.

Para el tratamiento de úlceras gástricas se suelen emplear con frecuencia fármacos estándares con reconocidos efectos adversos y acceso limitado debido a su costo<sup>8</sup>.

En tal sentido, se hace necesario realizar investigaciones que permitan incorporar productos naturales alternativos de bajo costo, que puedan ser una opción terapéutica en el tratamiento de las úlceras gástricas con la menor cantidad de efectos adversos. Para este fin es necesario promover investigaciones que busquen obtener productos a base de materia prima vegetal, siendo necesario investigaciones en modelos animales de experimentación, para generar sustratos científicos que posteriormente permitan el uso en seres humanos.

## **1.2. Problemas**

### **1.2.1. Problema general:**

¿El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa* (senna) poseerá efecto antiulceroso en ratas albinas con inducción a úlcera gástrica?

### **1.2.2. Problemas específicos:**

1. ¿Cuáles serán los tipos de componentes químicos del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa* (senna) con efecto antiulceroso en ratas albinas?
2. ¿El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa* (senna) poseerá una dosis óptima que genere efecto antiulceroso en ratas albinas?
3. ¿El extracto hidroalcohólico de las hojas de *senna multiglandulosa* (senna) tendrá efecto antiulceroso respecto a la ranitidina en ratas albinas?

### **1.3. Objetivos**

#### **1.3.1. Objetivo general:**

Determinar si el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa* (senna) posee efecto antiulceroso en ratas albinas con inducción a úlcera gástrica

#### **1.3.2. Objetivos específicos:**

1. Determinar qué tipos de componentes químicos del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa* (senna) presentan efecto antiulceroso en ratas albinas
2. Determinar la dosis del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa* (senna) con buen efecto antiulceroso en ratas albinas
3. Comparar el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de senna multiglandulosa(senna) respecto a la ranitidina en ratas albinas

### **1.4. Justificación**

Con este estudio se pretende contribuir con el conocimiento de la actividad del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa* (senna) en el tratamiento de la úlcera gástrica, y dar una respuesta al aumento de reacciones adversas disponibles en los esquemas actuales de tratamiento, proponiendo una nueva alternativa. Se pretende proporcionar evidencias científicas sobre el uso terapéutico del extracto en estudio en el tratamiento de la úlcera gástrica en la población y orientar su producción con fines terapéuticos.

Serán beneficiados con los resultados la población en general, y especialmente los pacientes que sufren de úlcera gástrica al brindarles un sustento científico sobre el uso seguro de la planta. Asimismo, a los productores y comercializadores porque al demostrar su efectividad se generará más demanda de compra.



### **1.5. Limitaciones metodológicas**

**Limitación interna.** La validez de los resultados se limita solo para la muestra en estudio.

**Limitación externa.** Básicamente en la disponibilidad de presupuesto para ejecución del programa experimental, materiales bienes e insumos, asimismo, la disponibilidad de tiempo y búsqueda de información relevante para el sustento teórico.

## CAPÍTULO II

### MARCO TEÓRICO

#### 2.1. Estado del arte

##### 2.1.1. Antecedentes nacionales:

**Castañeda, et al. (2013)** realizaron el estudio “Efecto del extracto acuoso y del extracto metanólico de la semilla de *Lupinus mutabilis* sweet sobre las lesiones producidas en la mucosa gástrica inducido por indometacina”. Por vía oral administrado indometacina 75 mg/kg para producir úlcera a ratas albinas machos con peso promedio de 250g/Kg. El control positivo fue ranitidina 100 mg/Kg administrado por vía oral. Luego de ayuno de 48 horas administraron los tratamientos y media hora antes de la indometacina. Luego de 5 horas, las ratas albinas fueron sacrificadas; extrajeron el estómago y observaron las lesiones gástricas producidas. Realizaron las observaciones por inspección macroscópica directa y microscópica confirmaron la existencia de propiedades antiulcerosas para el extracto acuoso del 10% en cocimiento por 10 minutos, concluyen que la acción protectora podría ser independiente de la secreción de ácido”<sup>9</sup>.

**Arroyo, J. et al. (2013)** realizaron el estudio “Efecto gastro protector y antisecretor de un fitofármaco de hojas de matico (*Piper aduncum*)”. Para el estudio usaron 220 ratones de la cepa Balb C57, usaron indometacina 120 mg/Kg para inducir úlcera gástrica, determinaron la gastro protección mediante tres aspectos: número de úlceras, inflamación y número de bandas hemorrágicas. Para el

ensayo del efecto antisecretor usaron 64 ratas albinas machos cepa holtzmann mediante el método de ligazón pilórica, usaron la ranitidina como grupo control a dosis de 100mg/Kg. Concluyen que los extractos etanólicos y sus fracciones, el fitofármaco son gastro protectores en ratones y antisecretorios en ratas”<sup>10</sup>.

**Huamán, O. et al. (2009)** realizaron el estudio “Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de *Bixa orellana* (achiote) en ratas”. Usaron ratas albinas macho cepa Holtzman de 190 g de peso aproximadamente, fueron aclimatados durante 7 días, a temperatura de 20 a 22°C con dieta balanceada y agua a voluntad. Administraron por vía oral etanol 96° 10 mL/Kg para producir úlcera gástrica a ratas, como fármaco patrón usaron por vía oral ranitidina 100mg/Kg. Concluyen que el extracto hidroalcohólico liofilizado de las hojas de *Bixa orellana* tiene efecto antiulceroso a nivel microscópico y macroscópico<sup>11</sup>.

### **2.1.2. Antecedentes extranjeros**

**Pérez, G. et al. (2012)** realizaron la investigación “Efecto secuestrador del D-002 sobre radicales oxidrilos en mucosa gástrica”. Evaluaron si el D-002 es capaz de capturar radical hidroxilo in vivo e in vitro en ratas albinas con inducción a úlcera gástrica con indometacina. Usaron concentraciones de D-002 entre 0,9 y 1000 µg/mL. En el ensayo in vivo usaron ratas albinas distribuidos en seis grupos: un grupo control negativo y cinco grupos que recibieron indometacina: un grupo control positivo tratado con el vehículo, tres grupos tratados con D-002 (5 mg/Kg, 25 mg/Kg y 100 mg/Kg, respectivamente, vía oral) y otro tratado con omeprazol (20 mg/Kg i.p). Los tratamientos fueron administrados una hora (vehículo y D-002) o 30 min (omeprazol), respectivamente, antes de inducir úlceras a ratas. En ambos ensayos se tomaron alícuotas de mucosa gástrica,

determinaron el daño por la 2-desoxirribosa por el radical hidroxilo. Hallaron que el D-002 (25 mg/Kg y 100 mg/Kg) administrado por vía oral para secuestrar el radical hidroxilo, generado en la mucosa gástrica por la indometacina, podría contribuir a sus efectos antioxidantes y gastro protectores sobre el daño que los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) producen sobre la mucosa gástrica<sup>12</sup>.

**Boffill, C. et al.<sup>27</sup> (2008)** realizaron el estudio “Efecto gastroprotector del fruto de la *Musa sp* ABB sobre úlceras experimentales inducidas por indometacina”. Prepararon concentraciones acuosas de 20%, 30% y 40% de la pulpa y la cáscara previa desecación, molida y tamizada. Administraron las preparaciones 30 minutos antes de administrar indometacina, los animales fueron sacrificados 5 horas después de la inducción de la úlcera, encontraron que las preparaciones de la pulpa y la cáscara presentaron efectos gastroprotectores, la pulpa tuvo mejor efecto, esta actividad lo atribuyeron a la presencia de alcaloides y taninos<sup>13</sup>.

## **2.2. Bases teóricas**

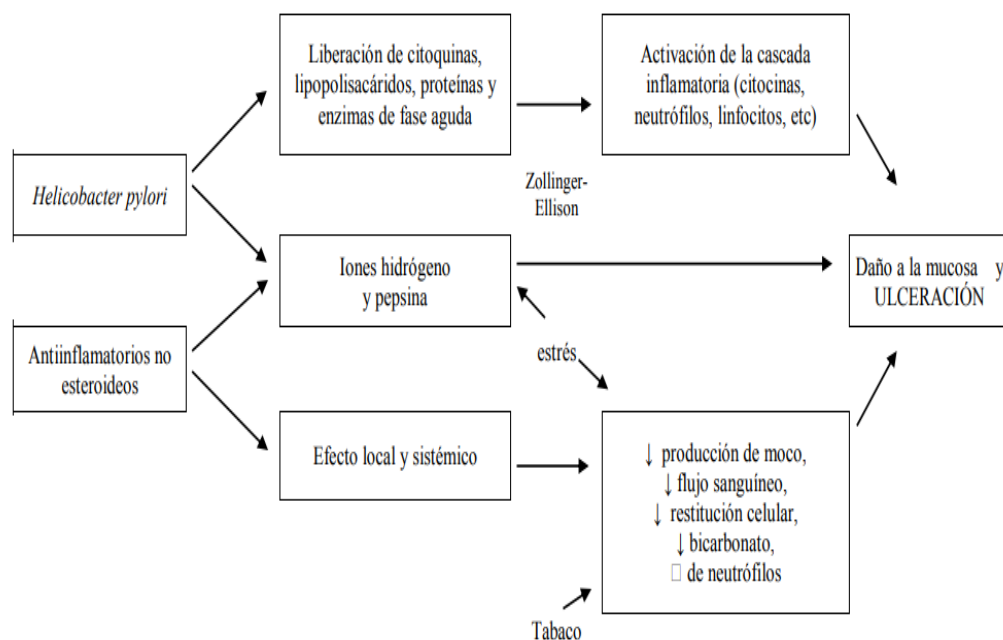
### **2.2.1. Fisiopatología de la úlcera gástrica**

La fisiopatología básica de la úlcera gástrica es el desequilibrio entre los factores agresores (pepsina y ácido) y protectores (bicarbonato, microvasculatura de la submucosa y moco gástrico). En personas que padecen de úlcera duodenal existe aumento en la secreción de ácido clorhídrico tanto basal como luego del estímulo con histamina. Además, se suele encontrar aumento en la secreción nocturna de ácido, independientemente del agente causal que se sospeche<sup>14</sup>.

Se ha establecido que el *Helicobacter pylori* aumenta la secreción de ácido clorhídrico gástrico; asimismo, disminuye la síntesis de

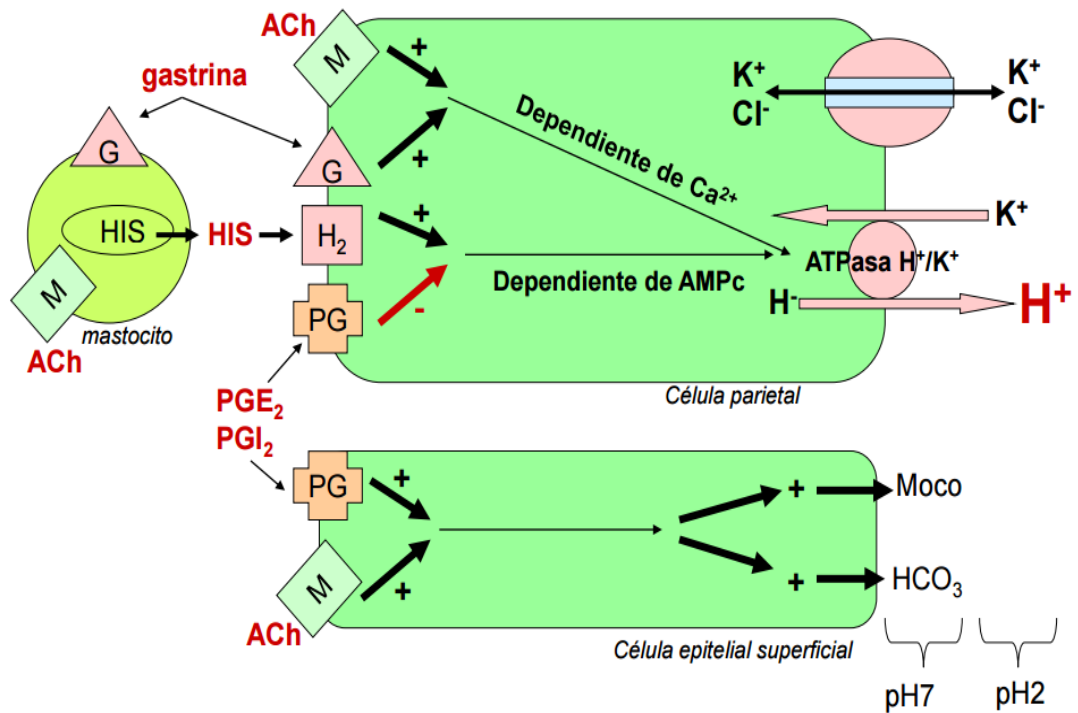
somatostatina, que es un potente inhibidor de producción y liberación de gastrina, lo que suele ocasionar un estado de hipergastrinemia, esto a su vez aumenta la población de células parietales gástricas. Ambos factores llevan a un aumento en la secreción de ácido<sup>15</sup>.

La presencia de *Helicobacter pylori* estimula la respuesta inmune a través de la producción de citocinas IL-1, IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), estimula la respuesta inmune celular por linfocitos B, aumentando la producción de inmunoglobulinas (IgG e IgA). Existen otros mecanismos fisiopatológicos, que pueden participar en la génesis de la úlcera péptica. Entre ellos destaca la alteración vascular submucosa, la cual genera vasoconstricción e isquemia de la mucosa, disminuyendo así la resistencia natural de la misma. Los cambios isquémicos de la mucosa, también se observan en consumidores de cocaína, la cual produce ulceraciones por vasoconstricción intensa<sup>16</sup>.



**Figura 1.** Fisiopatología propuesta de la enfermedad ulcerosa gástrica

Fuente. Blancas J, et al. 2016<sup>17</sup>.



**Figura 2:** Mecanismo de regulación de secreción ácida

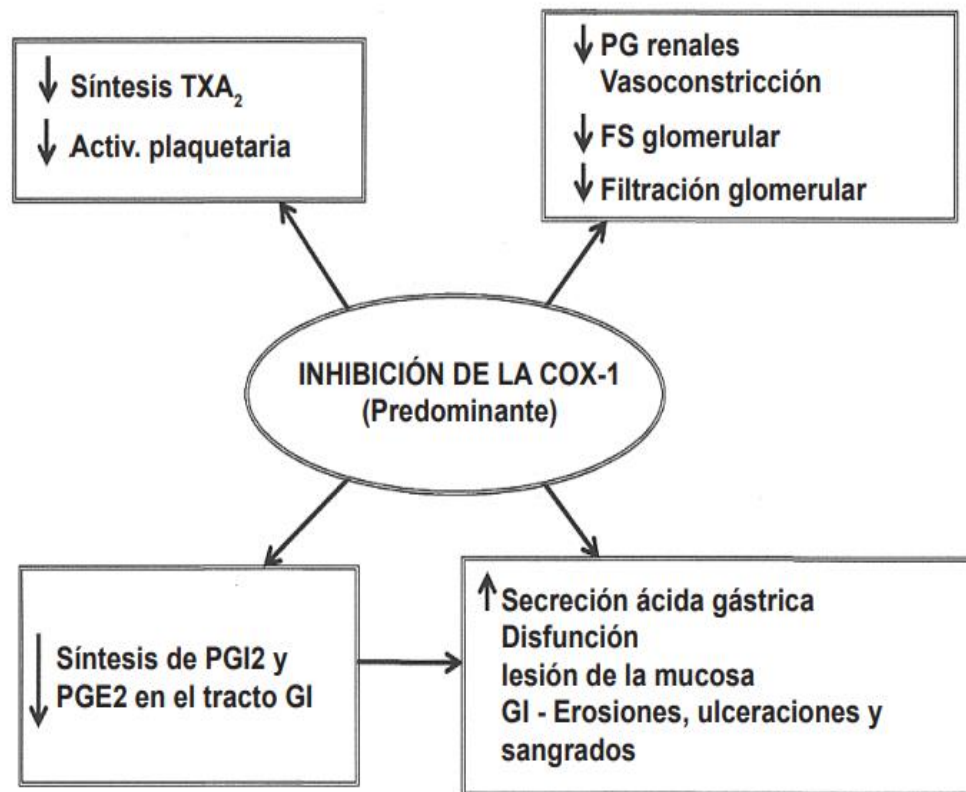
Fuente: Villalobos P. 2000 <sup>18</sup>.

### 2.2.2. Úlceras gastroduodenales ocasionadas por antiinflamatorios no esteroideos

Los AINES (antiinflamatorios no esteroideos) penetran en la mucosa del estómago, se ionizan y producen edema, hemorragia y facilita la lesión de la célula parietal del estómago. La inhibición de la ciclooxigenasa por los AINES parecen ser el principal mecanismo de lesión de la mucosa gástrica <sup>19</sup>.

Los AINES suelen producir con frecuencia reacciones colaterales a nivel de los riñones, hígado, digestivo, piel, plaquetas y aparato cardiovascular. Los AINES inhiben la actividad de la ciclooxigenasa 1 (cox-1) y la ciclooxigenasa 2 (cox-2). La inhibición de cox-1 produce efectos colaterales por disminución en la síntesis de prostaglandinas,

tromboxanos y prostaciclina. El mecanismo de acción y las propiedades fisicoquímicas de los AINES producen lesiones gastrointestinales. Las prostaglandinas tienen un efecto citoprotector de la mucosa gástrica, ya que aumentan la secreción de mocos, la secreción de bicarbonato, el flujo sanguíneo y la restauración epitelial; por lo tanto, su inhibición altera los mecanismos de protección y permite que los ácidos biliares, la pepsina y el ácido clorhídrico ataquen la mucosa<sup>19</sup>.



**Figura 3:** Efectos relacionados con la inhibición de la ciclooxygenasa 1

**Fuente:** Batlouni M. 2010<sup>20</sup>.

### **2.2.3. Úlcera gástrica inducida por estrés**

La úlcera gástrica por estrés puede aparecer en personas con politraumatismo, en pacientes con quemaduras graves y masivas, en pacientes internados en cuidados intensivos. El signo y síntoma frecuente es la hemorragia digestiva, la cual es detectada mediante endoscopia gástrica. Para el tratamiento es frecuente emplear antiácidos y antihistamínicos H2 <sup>21</sup>.

### **2.2.4. Úlcera gástrica inducida por *Helicobacter pylori***

El *Helicobacter pylori* es una bacteria en forma de espiral, Gram negativo; coloniza el epitelio de la mucosa gástrica de las personas y causan más del 80% de úlceras gástricas y más del 90% de las úlceras duodenales, dañan el revestimiento mucoso que protege al duodeno y el estómago; este daño permite que el ácido estomacal atraviese este revestimiento mucoso para luego causar úlcera. Las personas pueden infectarse por medio de alimentos que no fueron preparados adecuadamente o ingerir agua contaminada. Se desconoce por qué esta bacteria causa úlcera en algunas personas y en otras no; es probable que el daño esté relacionado a las características propias de la persona infectada <sup>22</sup>.

### **2.2.5. Síntomas y signos de la úlcera péptica**

El dolor epigástrico es el síntoma con mayor prevalencia en los pacientes que padecen de úlcera péptica, a ello se acompaña otros como náuseas, vómitos, meteorismo, tos y hasta pérdida de peso en algunos casos. El dolor por lo general se presenta con el estómago vacío, se alivia cuando se ingiere alimentos o con el uso de antiácidos. Al menos el 46% de los pacientes presenta reflujo gastroesofágico, pirosis, dolor torácico y disfagia. Los adultos mayores por lo general no presentan síntomas, pero aumentan el riesgo de complicaciones como: obstrucción, perforación y hemorragia <sup>23</sup>.



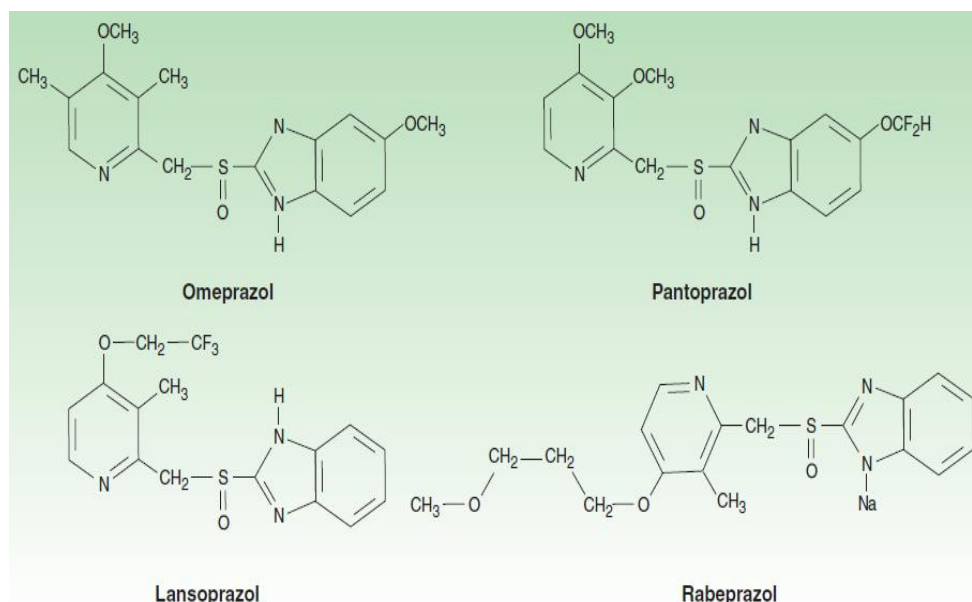
### 2.2.6. Fármacos inhibidores de la bomba de protones

Los fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBP), bloquean en forma irreversible a la enzima ATPasa dependiente de  $K^+/H^+$ . Los IBP se activan mediante la formación de un compuesto sulfonado y a continuación se unen a un residuo de cisteína de la bomba de protones mediante un enlace covalente. De esta manera se bloquea la ATPasa de forma permanente y como consecuencia también se bloquea la vía final común de la secreción de HCl. Ocasionalmente supresión de la secreción ácida gástrica durante largos periodos de tiempo, especialmente la secreción nocturna el efecto es dependiente de la dosis y desde las primeras horas la secreción disminuye entre el 50-80%<sup>24</sup>.

**Tabla 1:** Algunos aspectos farmacológicos de los IBP

Fármaco	Absorción oral	Vida media (h)	Unión a proteínas	Dosis	Vía de administración
<b>Omeprazol</b>	60%	1	95%	20 mg/24h/hasta 12 meses 40 mg/24h	Oral, sonda nasogástrica Infusión IV lenta (2° min)
<b>Lanzoprazol</b>	80 – 90%	0,8-4,1	97%	30 mg/24h/4 semanas	Oral
<b>Pantoprazol</b>	90%	1	98%	20 mg/24h/4 semana 40 mg/12h 40 mg/24h (<8 semana)	Oral (esofagitis por reflujo) Intravenosa lenta
<b>Rabeprazol</b>	52%	0,7-1,5	97%	20 mg/24h/4-8 semana	Oral
<b>Esomeprazol</b>	60%	1	95%	40 mg/24h/4 semanas	Oral

Fuente: Katz P. 2005<sup>25</sup>.



**Figura 4:** Estructura química de algunos fármacos IBP

**Fuente:** Katz P. 2005 <sup>25</sup>.

### 2.2.7. Fármacos antihistamínicos H2

En las células parietales de la mucosa gástrica encontramos receptores H<sub>2</sub> con el cual interactúa la histamina. Los fármacos antagonistas bloquean el efecto de la histamina endógena sobre los receptores H<sub>2</sub>, de esta forma impide la formación del AMPc con el cual se inicia la secuencia de reacciones bioquímicas que producen la liberación de H<sup>+</sup> y la consiguiente formación de HCl. Inhiben la secreción ácida estimulada por histamina y gastrina y reducen la secreción estimulada por acetilcolina, disminuyendo tanto el volumen del jugo gástrico como su concentración en H<sup>+</sup>. También disminuyen la secreción de pepsina y potencian los aumentos postprandiales de gastrina. Su eficacia es mayor cuando se administran por la noche debido a que inhiben de manera predominante la secreción basal de HCl<sup>26</sup>.

**Tabla 2:** Algunos aspectos farmacológicos de los antagonistas H2

Fármaco	Absorción oral	Vida media (h)	Dosis	Vía de administración
Cimetidina	60%	1-2	400-800 mg/12h/4-8 semanas	Oral Intra venoso lento. Intra muscular
Famotidina	40%	1-3.5	20-40 mg/24h/4 semanas	Oral Intravenoso lento
Ranitidina	50%	2-3	150 mg/12h/4-6 semanas 150 mg/24h	Oral, intravenoso lento, Intra muscular
Nizatidina	70-100%	1-3	300 mg/24h/8 semanas	Oral
Roxatidina	99%	1-2	75 mg/12h 150 mg/24h/4-6 semanas	Oral

Fuente: Alsasua A. 2012 <sup>27</sup>.

### **2.2.8. *Senna multiglandulosa***

#### **1. Identificación taxonómica:**

División: MAGNOLIOPHYTA

Clase: MAGNOLIOPSIDA

Subclase: ROSIDAE

Orden: FABALES

Familia: CAESALPINACEAE

Género: *Senna*

Especie: *Senna multiglandulosa*

Nombre vulgar: “*Senna*”, “Miyhua tanquis”.

La clasificación taxonómica fue realizada por el jefe del herbario San

Marcos Mg. Asunción A. Cano Echevarría (Anexo VI).

*Senna multiglandulosa* (senna) es una planta de origen americana, conocida por la población como “Miyhua Tanquis” o “Sena”. La información disponible es escasa referidas a sus propiedades terapéuticas, sin embargo ha sido usado por pobladores para tratar problemas de dolor o inflamación administrado por vía oral. Esto motivó el interés de realizar estudio experimental preclínico en la evaluación del efecto antiulceroso. Esta planta pertenece a la familia de las leguminosas cultivada como planta ornamental en diversas partes del mundo<sup>28</sup>.

## **2. Descripción general**

Es un árbol o arbusto que crece entre 1 y 4 m de altura. Sus hojas se encuentran divididas como si fueran plumas, contiene pelillos en el anverso, tiene forma ovalada. Es decir hojas con 6-8 pares de folíolos; pecíolo más corto o igual al primer segmento interfoliolar del raquis, de 3-14 mm (incluyendo el pulvínulo); raquis 3-12 cm; glándulas localizadas entre varios pares proximales de folíolos o en todos ellos, glándula sésil, variando de forma, desde ovoide-acuminado hasta fusiforme, la del par proximal más grande, decreciendo en longitud hacia arriba, llegando a ser acicular; folíolos oblongos, lanceolados o elíptico-lanceolados, de base oblicua, cordada o anchamente redondeada en los proximales y cuneada y menos redondeada en los distales, el par de folíolos proximal es más corto, los demás aumentan de tamaño gradualmente. Inflorescencias en racimos cortos, con 3-15 flores; el eje floral, junto con el pedúnculo, alcanza de 2 a 10 cm; brácteas ovadas o lanceoladas, agudas o acuminadas y deciduas; pedicelos de 12-26 mm de longitud; sépalos desiguales, el más externo ovado, densamente piloso en el dorso, los demás ovado-orbicular, marginalmente glabros y subpetaloides; pétalos amarillos, puberulentos dorsalmente y cerca a la uña, los tres adaxiales obovado-flabelados, el vexilar emarginado, los dos abaxiales obovados, tan largos o más cortos que el vexilar; androceo

glabro, los filamentos de los cuatro estambres medianos de 2-3,3 mm, los de los dos abaxiales más largos (4,5-7 mm de longitud), el otro abaxial central de 3-5 mm; las anteras de los cuatro medianos son oblongo-elípticas, rectas, las de los dos abaxiales más largas, lanceoladas, ligeramente incurvadas, la del abaxial central más corta y más angosta; las anteras de los siete estambres fértiles son dehiscentes por poros apicales; ovarios densamente tomentosos, estilo glabro, grueso, ligeramente incurvado y persistente. Legumbre estipitada (el estípide de 4-7 mm), recta o levemente

La inflorescencia es un racimo de varias flores, con cinco pétalos cada uno de color amarillo, mide entre 1 a 2 centímetros de largo. Sus frutos son vainas de forma casi cilíndricas, comprimidas y con pelillos, provisto de follaje y muy ramificado desde la base. Su tallo es fuerte, corto, nudoso, irregular y corteza agrietada de color marrón claro<sup>29</sup>.

### **3.Distribución y hábitat**

Está distribuida desde México hasta Argentina. En Perú, se extiende en toda la Sierra, de Cajamarca a Puno. Es frecuente en la Sierra Central (Valle del Mantaro), entre los 2300 a 4000 msnm, prefiere los suelos francos a franco-arenosos, aún con pedregosidad alta; necesita niveles medios a altos de humedad; es, sin embargo, una especie altamente adaptable y apreciada en la conformación de cercos vivos para el cobijo de los cultivos y en las prácticas de conservación de suelos<sup>29</sup>.

### **4.Taxonomía**

*Senna multiglandulosa* fue descrita por Howard Samuel Irwin (abreviatura en botánica: BH.S. Irwin) y Rupert Charles Barneby (abreviatura en

botánica: Barneby), y publicada en Memoirs of The New York Botanical Garden, 35: 357 en 1982<sup>29</sup>.

## **5.Etimología**

Senna: del árabe que viene de "sennar" o "sennaar", que es el nombre común que recibía esta planta en Nubia, en la parte baja del Nilo y en el Nilo Blanco<sup>29</sup>.

## **6. Sinonimia**

*Adipera tomentosa*, (L. f.) Britton & Rose, 1930<sup>29</sup>.

*Cassia albida*, Ortega, 1800<sup>29</sup>.

*Cassia cana*, Schrank ex Steud, 1840<sup>29</sup>.

*Cassia lutescens*, SG. Don, 1832<sup>29</sup>.

*Cassia multiglandulosa*, Jacq, 1783<sup>29</sup>.

*Cassia tomentosa*, Linnaeus, 1782<sup>29</sup>.

## **7. Importancia económica y cultural**

La madera es utilizada en la construcción (dinteles, puertas, cielorrasos) y también en la elaboración de materiales agrícolas. La leña es de buena calidad. Las ramitas tiernas son flexibles y se emplean para confeccionar canastas y cestería en general. Las raíces se hierven, proporcionando bajo este proceso un tinte de color amarillo. Posee asimismo potencial como melífera<sup>29</sup>.

## 8. Usos y propiedades

La flor es la parte más empleada. Se usa en infusión y es administrada como té para calmar la tos; mezclado con vino tinto se usa para aliviar los cólicos menstruales fuertes. Las hojas preparadas en infusión y bebida en té se ocupan para tratar las amebas<sup>29</sup>.



**Figura 5:** Muestra de hojas, vainas y flor de *Senna multiglandulosa*.

**Fuente:** Elaboración propia, 2018

### 2.2.9. Principales grupos de componentes activos de las plantas

Los terpenos o isoprenoides derivan de la condensación del isopreno (2-metil-1,3,-butadieno) un compuesto hidrocarburo de cinco átomos de carbono. En la tabla 3 se aprecia algunas propiedades de los terpenos iridoides. A los terpenos iridoides se le atribuyen propiedades sedativas, tónicos, febrífugos, cicatrizante, antitusivos e hipotensor<sup>30</sup>.

**Tabla 3:** Propiedades de terpenos iridoides





FITOQUÍMICOS		PROPIEDADES
TERPENOS	Iridoides	Amebicida Inflamatoria Antimicrobiana
	Saponinas	Anticancerígena Antiinflamatoria Hipocolesterolemiantes
	Carotenoides	Antioxidante Prevención de degradación macular Prevención de enfermedades cardiovasculares

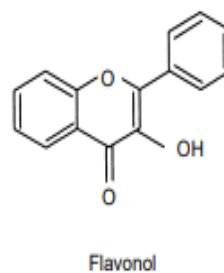
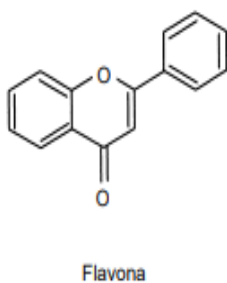
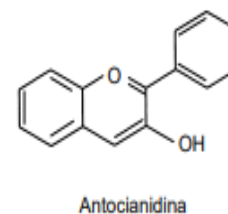
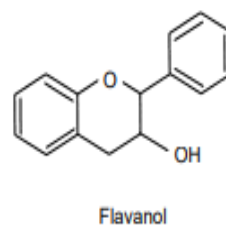
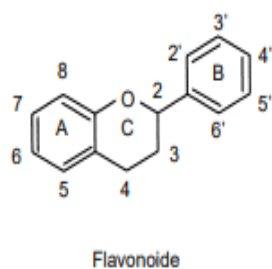
Fuente. López C. 2012<sup>30</sup>.

Los flavonoides son compuestos aromáticos heterocíclicos, en su estructura contienen oxígeno, y son responsables del color azul, amarillo o rojo en las plantas, se encuentran en cantidades apropiadas en las manzanas, cebollas, uvas, cereales, té verde entre otros. A los flavonoides se le confiere propiedades antiinflamatorias, cicatrizantes, antimicrobianos, antitumorales, antialérgicos, anticancerígenos y en problemas neurodegenerativas. La clasificación de los flavonoides se aprecia en la tabla 4.



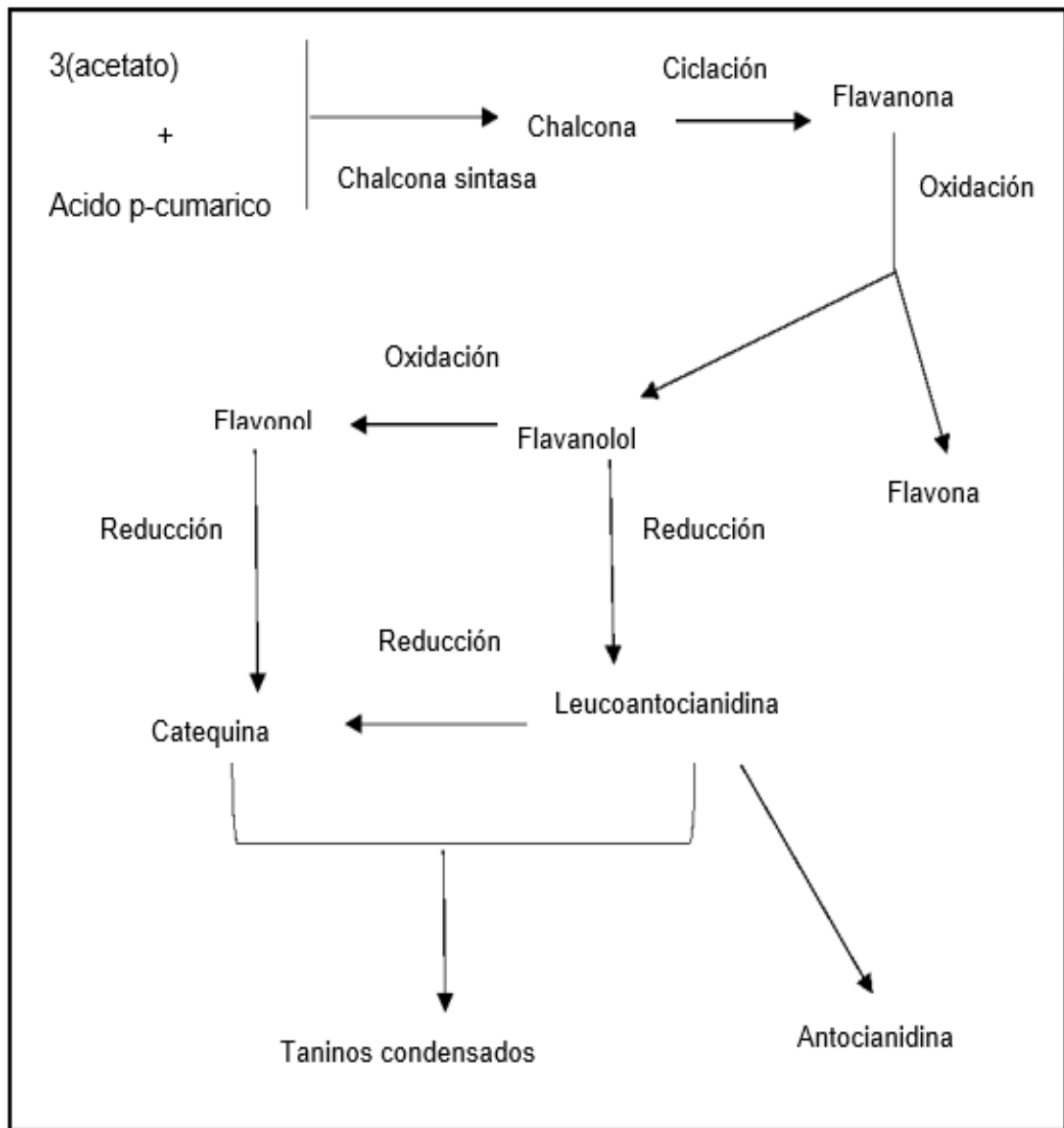
**Tabla 4:** Clasificación de compuestos flavonoides

Nombre	Descripción	Ejemplo	Estructura
Antocianidinas	Tiene un grupo –OH unido en posición 3, pero además poseen un doble enlace entre los carbonos 3 y 4 del anillo C	Antocianidina	
Flavanos	Con un grupo –OH en posición 3 del anillo C	Catequina	
Flavonas	Poseen un grupo carbonilo en posición 4 del anillo C y carecen del grupo hidroxilo en posición C3	Diosmetina	
Flavonoles	Grupo carbonilo en posición 4 y un grupo –OH en posición 3 del anillo C	Quercetina	



**Fuente:** Escamilla C. 2009<sup>31</sup>.

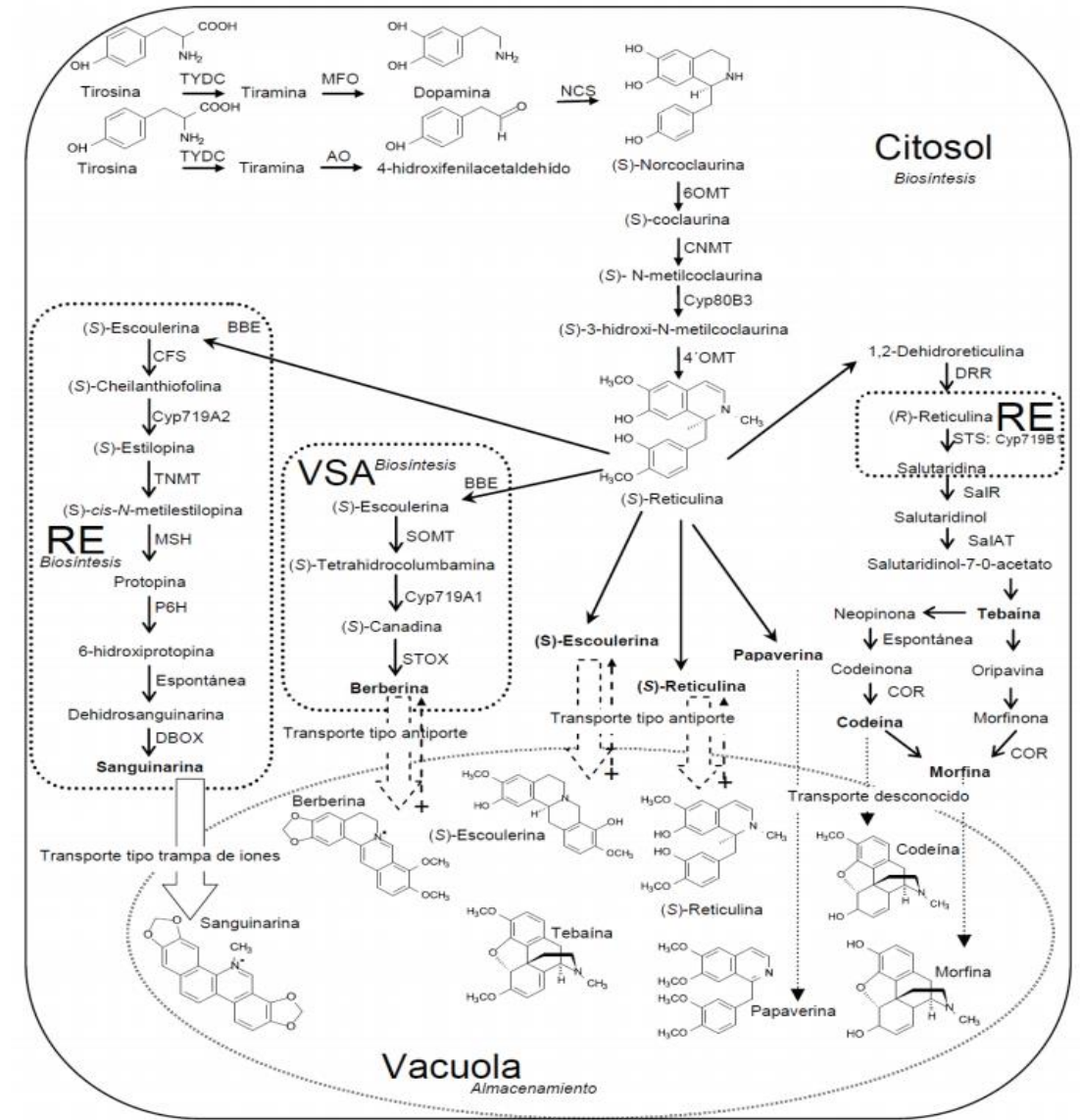
La condensación de una molécula de p-cumaril-CoA y tres moléculas de malonil-CoA dan origen a la biosíntesis de los flavonoides, esta reacción la cataliza la enzima chalcona-sintasa y produce naringerina chalcona que es el precursor de los flavonoles. En la figura 5 se observa la biosíntesis de los flavonoides<sup>32</sup>.



**Figura 6:** Ruta biosintética de los flavonoides.

**Fuente.** Kuklinski C<sup>34</sup>.

Los alcaloides en su estructura contienen nitrógeno, este es su principal característica, son de estructuras muy diversas y poseen diversas propiedades terapéuticas, se encuentran en las plantas en forma de glicósidos o en estado libre, se sintetizan a partir del triptófano, lisina y tirosina, otros derivan de la ornitina como es el caso de la nicotina. En la figura 6 se aprecia la biosíntesis de los alcaloides.



**Figura 7:** Ruta de biosíntesis de los alcaloides en las plantas.

**Fuente.** De-La-Cruz Chacón et al. 2012<sup>55</sup>.

Los compuestos fenólicos se suelen encontrar en las plantas en forma de glicósidos, son relativamente polares, solubles en agua con el cloruro férrico 1% alcohólica o acuosa dan color verde, azul, negro o púrpura, propiedad que se usa para su identificación. Su biosíntesis puede ser mediante la ruta del ácido malónico o del ácido siquímico, el aminoácido fenilalanina da origen a la mayoría de los compuestos fenólicos<sup>32</sup>.

Los triterpenos son terpenos que contienen 30 átomos de carbonos, generalmente se origina por unión cabeza-cabeza de dos cadenas de 15 cadenas, formados cada una por unidades de isopreno unidas cabeza-cola, en total formado por 6 unidades de isopreno. Su estructura es por lo general tetracíclicos y pentacíclicos; estas pueden contener grupos hidroxilos, cetónicos y ácido carboxílico. Los esteroides son derivados del núcleo del ciclopentanoperhidrofenantreno o esterano; que se compone de carbono e hidrógeno formando cuatro anillos fusionados, tres hexagonales y uno pentagonal; posee 17 átomos de carbono<sup>33,34</sup>.

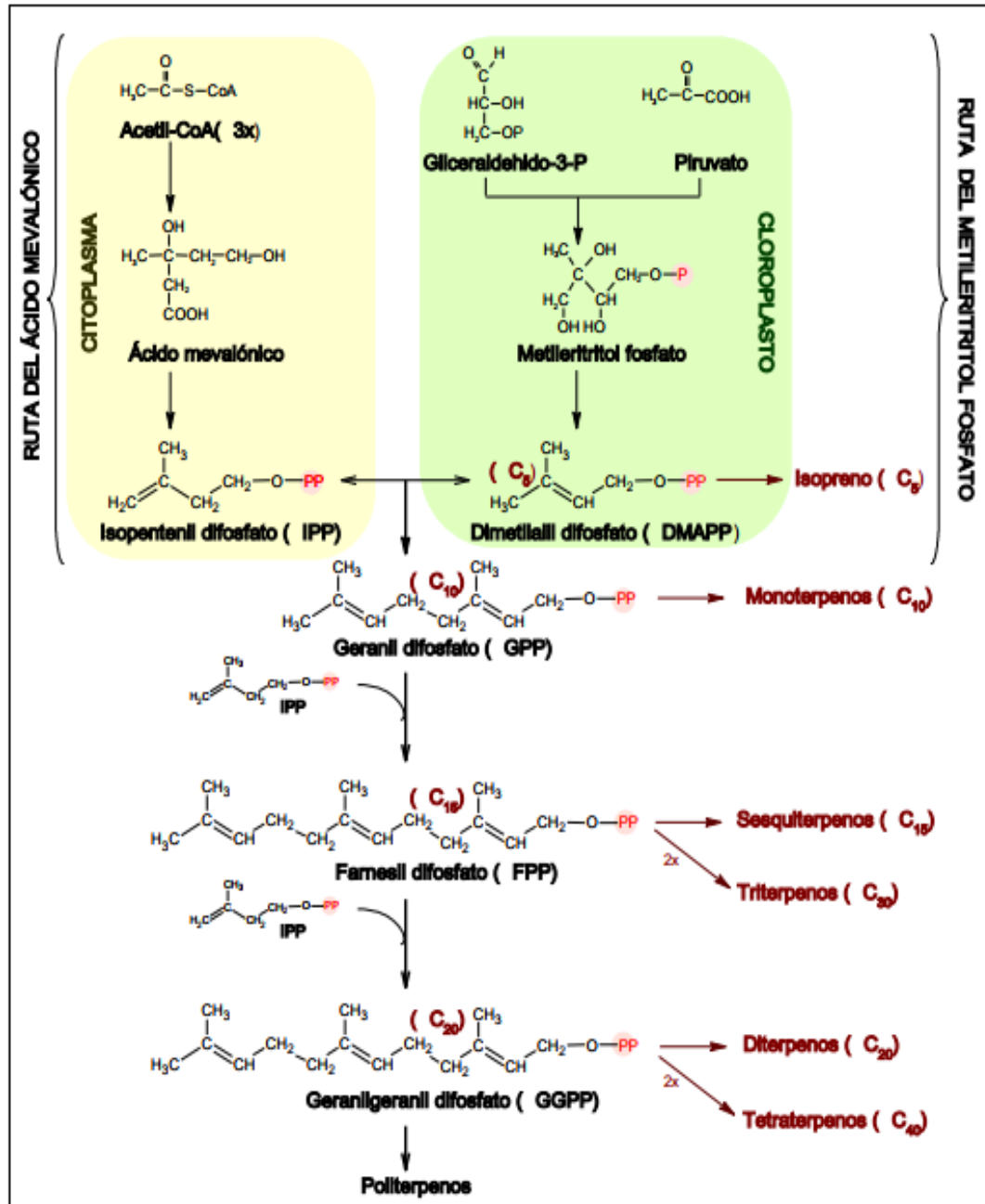


Figura 8: Ruta de biosíntesis de los terpenos

Fuente. Ávalos et al. 2009<sup>32</sup>.

## 2.3. Hipótesis

### 2.3.1. Hipótesis general:

El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa* (senna) posee efecto antiulceroso en ratas albinas con inducción a úlcera gástrica.

### 2.3.2. Hipótesis específicas:

1. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa*(senna) sí posee varios tipos de componentes químicos responsables del efecto antiulceroso en ratas albinas.
2. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa*(senna) si posee una dosis óptima que genera efecto antiulceroso en ratas albinas.
3. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa* (senna) si posee efecto antiulceroso respecto a la ranitidina en ratas albinas.

## 2.4. Operacionalización de variables e indicadores

Variables	Definición operacional	Dimensión o aspecto	Indicadores
Variable Independiente: Extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Senna multiglandulosa</i> (senna)	Los componentes activos presentes en extractos de origen vegetal presentan propiedades biológicas muy variadas y suelen aplicarse en la terapia de diferentes enfermedades.	Fitoquímico	Flavonoides, taninos, Alcaloides
Dependiente: Efecto antiulceroso	Para evaluar el efecto antiulceroso se emplean animales de experimentación las cuales existen modelos variados y sirven de sustento científico para el empleo efectivo y seguro.	Farmacológico	% de inhibición de las úlceras gástricas

## 2.5. Definición de términos básicos

**Antioxidantes.** Conjunto de compuestos químicos o productos biológicos que contrarrestan de una manera directa o indirecta los efectos nocivos de los radicales u oxidantes como oxidación a lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, alterando sus funciones vitales<sup>52</sup>.

**Colesterol.** Es un lípido que se encuentra en todos los tejidos y en el plasma sanguíneo<sup>51</sup>.

**Droga.** La OMS lo define como “Parte de la planta medicinal utilizada en terapéutica”<sup>49</sup>.

**Fitoterapia.** “Ciencia que estudia la utilización de los productos de origen vegetal con finalidad terapéutica, ya sea para prevenir, para atenuar o para curar un estado patológico”<sup>48</sup>.

**Flavonoide.** Pigmentos naturales presentes en los vegetales y que protegen al organismo del daño producido por agentes oxidantes, como los rayos ultravioletas, la polución ambiental, sustancias químicas presentes en los alimentos y representan componentes sustanciales de la parte no energética de la dieta humana<sup>47</sup>.

***Helicobacter pylori.*** Bacteria Gram negativa que infecta la mucosa gástrica, la infección se ha asociado con el desarrollo de gastritis crónica, úlceras gástricas y/o duodenales, así como el linfoma del tejido linfoide asociado con mucosa gástrica<sup>49</sup>.

**Inflamación.** Respuesta del sistema inmunológico de un organismo, al daño causado a sus células y tejidos vascularizados por patógenos bacterianos y por cualquier otro agresor de naturaleza biológica, química, física o mecánica<sup>49</sup>.

**Inmunidad.** Conjunto de mecanismos de defensa que le permiten a un organismo protegerse de los microorganismos que encuentra en su medio ambiente, evitar el desarrollo de células tumorales y eliminar moléculas nocivas originadas en su interior como consecuencia del envejecimiento, infecciones, traumatismo o crecimiento neoplásico<sup>50</sup>.

**Metabolitos secundarios.** Componentes químicos no esenciales de la planta que se sintetizan en pequeñas cantidades y se le atribuyen propiedades terapéuticas<sup>47</sup>.

**Plantas medicinales.** Según la OMS, son aquella que en uno o más de sus órganos, contiene sustancias que pueden ser utilizadas con fines terapéuticos o preventivos o que son precursores para la semisíntesis químico-farmacéutica<sup>49</sup>.



## **CAPÍTULO III**

### **METODOLOGÍA**

#### **3.1. Tipo y diseño de investigación**

El presente es un estudio de tipo experimental, prospectivo, transversal.

- a. Se denomina experimental, porque se trabajó con grupos control y se manipuló la variable independiente, al azar.
- b. Es prospectivo, porque los ensayos se realizaron del presente al futuro.
- c. Transversal, porque se realizó una sola medida al final del proceso experimental.

#### **3.2. Población y muestra**

Para el estudio del efecto antiulceroso, la población fue de 85 ratas albinas cepa Holtzman, que conformaba la camada. La muestra fue de 36 ratas, a los que se les extrajeron el estómago para evaluar el efecto antiulceroso, según la escala de Marhuenda.

#### **3.3. Materiales, equipos y reactivos**

##### **Materiales:**

- ❖ Beacker de vidrio de 250 mL, 100 mL
- ❖ Algodón CKF 500 g
- ❖ Gasa Médica 10 x 10 cm
- ❖ Papel de filtro whatman N° 40
- ❖ Bagueta de vidrio
- ❖ Gotero de plástico
- ❖ Frasco de vidrio color ámbar de 2 L

- ❖ Fuente de vidrio Pírex
- ❖ Guantes de látex descartable
- ❖ Mascarilla descartable
- ❖ Gorro descartable
- ❖ Pipeta de vidrio 1 mL, 2 mL, 5 mL y 10 mL
- ❖ Propipeta de goma
- ❖ Mortero y pilón de porcelana
- ❖ Espátula de metal
- ❖ Tubos de ensayo de vidrio 13 x 100 mL
- ❖ Probeta de 100 mL
- ❖ Cocinilla eléctrica
- ❖ Sonda orogástrica para ratas
- ❖ Jaula de metal para ratas
- ❖ Jeringa de insulina graduada 1 mL Terumo

#### **Equipos:**

- ❖ Balanza semi analítica marca Sartorius
- ❖ Balanza analítica marca Sartorius
- ❖ Balanza triple brazo
- ❖ Estufa marca Memmert
- ❖ Campana extractora
- ❖ Molino casero

#### **Reactivos:**

- ❖ Acetato de etilo
- ❖ Agua destilada
- ❖ Benceno
- ❖ Cloroformo
- ❖ Etanol
- ❖ n-butanol

- ❖ n. Hexano
- ❖ Metanol
- ❖ Mayer
- ❖ Dragendorff
- ❖ Tricloruro férrico
- ❖ Gelatina más cloruro de sodio
- ❖ Fehling A y Fehling B
- ❖ Tricloruro de aluminio
- ❖ Shinoda
- ❖ Ninhidrina
- ❖ Liebermann – Burchard
- ❖ Extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa*

### **3.4. Procedimientos**

#### **3.4.1. Recolección y preparación del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa*<sup>35</sup>.**

Se recolectaron las hojas de *Senna multiglandulosa* en el distrito de Viquez, provincia de Huancayo, en una cantidad de 0.5 Kg de hojas; se limpió y desinfectó con hipoclorito de sodio 1%; se secaron en estufa a 40 °C hasta constancia de peso; luego, se trituró y maceró en 1Lt de etanol 70 % durante 10 días con agitación dos veces por día; Posteriormente, se filtró, el filtrado se colocó a la estufa a 40 °C hasta obtención de un extracto seco, el cual se pesó y colocó en frasco color ámbar y almacenó en refrigeración hasta posterior uso.

### 3.4.2. Prueba de solubilidad y tamizaje fitoquímico <sup>36</sup>.

#### a) Prueba de solubilidad

**Muestra problema:** Extracto hidroalcohólico de senna multiglandulosa (senna).

**Procedimiento:** se colocó en diez tubos de ensayo 0.1 g de extracto seco de *Senna multiglandulosa* (senna) y se adicionó 2 mL de cada solvente. Se agitó por 3 minutos.

**Solventes empleados:** Agua, etanol, metanol, n-butanol, acetona, acetato de etilo, cloroformo, n-hexano, éter de petróleo, ciclohexano.

#### b) Tamizaje fitoquímico

A 40 mg de extracto seco, se solubilizó con agua, se separó en tubos de 1 mL cada uno y se agregó entre III a IV gotas o mg de los reactivos siguientes:

Mayer, Dragendorf	Alcaloides
Tricloruro de aluminio, shinoda	Flavonoides
Tricloruro férrico 1 %	Compuestos fenólicos y/o taninos
Gelatina más cloruro de sodio	Taninos
Liebermann – Burchard	Esteroides y/o triterpenoides
Fehling A y Fehling B	Azúcares reductores
Ninhidrina	Grupo amino libre

**b.1. Reactivo de Liebermann – Burchard:** Se tomó 10 gotas de la muestra se añadió 10 gotas de ácido acético más 3mL de anhídrido acético/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (50:1), con lo cual las saponinas triterpenoidales dan color rosado a púrpura, mientras las esteroidales dan azul – verdoso.

**b.2. Con gelatina – cloruro de sodio:** A 1 mL de muestra se agregó 3 gotas de reactivo, en un principio se formó en la solución una sustancia en forma de nube, luego se centrifuga, queda en el fondo un precipitado de color blanco que confirma la presencia de taninos.

**b.3. Con Cloruro Férrico o Alumbre férrico:** A 0,5 ml de la muestra se agregó 2 gotas de cloruro férrico o alumbre férrico; la coloración negra azulada indicó que el tanino pertenece a los derivados del ácido pirogálico, mientras que la coloración verde nos indica que deriva de la catequina.

**b.4. Con Reactivo de Shinoda:** En un tubo de ensayo se colocó 1 mL de muestra con 1 limadura de magnesio pequeña, con un gotero se añade 3 gotas de HCl concentrado. Se observa un intenso burbujeo por la reacción de las limaduras y la solución adquiere una débil coloración naranja al principio; conforme va reaccionando más, la coloración naranja se va intensificando, hasta que después de 10 minutos la solución tiene un color anaranjado intenso, indica un resultado positivo.

**b.5. Determinación de esteroides y triterpenoides:** En un tubo de ensayo se colocó 10 gotas de muestra, se llevó a sequedad a baño maría y se adicionó 10 gotas de cloroformo y 3 gotas de anhídrido acético luego se adicionó 3 gotas de ácido sulfúrico concentrado por las paredes sin agitar, una coloración verde-azul indicó positivo la reacción.

**b.6. Determinación de compuestos fenólicos:** En un tubo de ensayo se colocó 10 gotas de muestra luego se adicionó 3 gotas de  $\text{FeCl}_3$  al 10%, una coloración verde o azul indica positivo la reacción.

**b.7. Reactivo de Dragendorff:** Se disuelve 8 g de  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  en 20 mL de  $\text{HNO}_3$  se mezcla con 50 mL de una solución acuosa conteniendo 27,2 g de KI, se deja reposar la solución, se decanta el sobrenadante y se diluye a un volumen de 100 mL. Al agrega unas cuantas gotas de este reactivo a una solución ácida de la muestra, se observa la aparición de un precipitado que va del naranja al rojo la prueba es positiva.

**b.8. Reactivo de Wagner (yodo-yoduro de potasio):** Da una coloración marrón cuando se agrega de 3 a 5 gotas.

**b.9. Reactivo de Sonneschein (Ácido fosfomolibdico):** da una coloración naranja cuando se agrega de 3 a 5 gotas.

#### **3.4.3. Determinación del efecto antiulceroso<sup>37</sup>.**

Se usaron 36 ratas albinas hembras obtenidas del Bioterio de la Universidad Peruana Cayetano Heredia cepa Holtzman con peso entre  $230 \pm 10$  g; fueron aclimatadas por 5 días. Estuvieron en ayunas por 24 horas sólo con agua, a voluntad, antes del inicio del experimento. Se usó indometacina 80 mg/Kg de peso para inducir úlcera gástrica. Al azar se formaron 6 grupos de 6 ratas albinas cada uno como se indica:

**G1:** Solución Salina Fisiológica (5 mL/Kg)

**G2:** Indometacina 80 mg/Kg

**G3:** Ranitidina 100 mg/Kg+Indometacina 80 mg/Kg

**G4:** Extracto hidroalcohólico 100 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg

**G5:** Extracto hidroalcohólico 300 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg

**G6:** Extracto hidroalcohólico 600 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg

Todos los tratamientos se administraron por vía oral, una hora antes de la administración de indometacina, según dosificación anteriormente enunciada. Luego de 6 horas de administrado la indometacina, se sacrificaron a los animales e inmediatamente se efectuó una laparotomía en el tercio anterior de la línea media abdominal. Se extrajo el estómago y se abrió por la curvatura mayor, se lavó cuidadosamente con una corriente suave de solución salina fisiológica. Se extendieron los estómagos sobre una tabla de Tecnopor con ayuda de alfileres, se observaron las úlceras formadas y se procedió a valorar de acuerdo con la escala de Marhuenda<sup>27</sup>, teniendo en cuenta los siguientes indicadores de evaluación.

**Tabla 5:** Indicadores para evaluar el efecto ulceroso según escala de Marhuenda

Signos	Puntaje			
	0	1	2	3
Pérdida de pliegues de mucosa	No presenta	Si presenta		
Decoloración de la mucosa	No presenta	Si presenta		
Edema	No presenta	Si presenta		
Hemorragia	No presenta	Si presenta		
Número de petequias	Ninguno	De 1 – 5		
Intensidad de la ulceración	No presenta úlcera	Úlcera menor de 1mm	De 5 – 10 Úlcera mayor de 1mm	Más de 10 Úlcera perforada

El puntaje total se expresa en porcentaje de inhibición respecto al índice de ulceración del grupo control, según la siguiente expresión:

$$\% \text{ inhibición} = 100 - \left( \frac{\text{Puntaje grupo tratado} \times 100}{\text{Puntaje grupo control}} \right)$$

### **3.5. Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

Los datos fueron recogidos en forma individual de cada muestra de estudio y se tabularon según instrumento ad hoc como se muestran en los resultados.

### **3.6. Técnicas para el procesamiento de datos**

Los datos se expresan con estadígrafos: media aritmética  $\pm$  error estándar, porcentajes. Para el análisis estadístico se empleó el análisis de varianza de una vía (One-way ANOVA) para determinar si existe diferencia estadísticamente significativa para la variable evaluada intergrupos e intragrupos se realiza análisis post hoc mediante el test de Tukey. El nivel de significancia fijado fue  $p < 0.05$ . Se usó el software estadístico SPSS for Windows versión 20.



## CAPÍTULO IV

### RESULTADOS

#### 4.1. Presentación

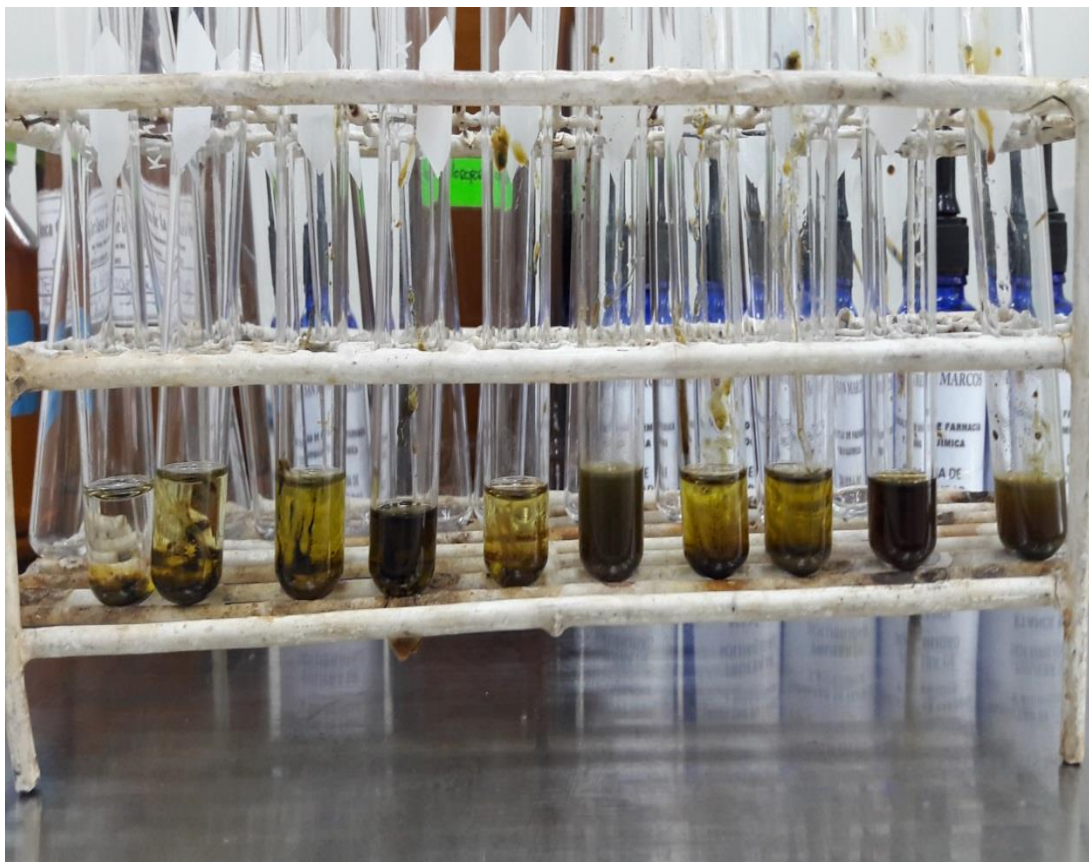
##### 4.1.1. Prueba de solubilidad

El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa* (senna) mostró ser muy soluble en agua, etanol, acetona y cloroformo, poco soluble en metanol e insoluble ciclohexano, éter de petróleo, n-hexano, acetato de etilo y n-butanol como se muestra en la tabla 6 y figura 9.

**Tabla 6:** Prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa*

N.º	Solvente	Solubilidad
1	Ciclohexano	-
2	Éter de Petróleo	-
3	N – hexano	-
4	Cloroformo	++
5	Acetato de Etilo	-
6	Acetona	++
7	N – Butanol	-
8	Metanol	++
9	Etanol	+++
10	Agua destilada	+++
(+++ ) Muy soluble      (++) soluble      (+) Poco soluble      (-) Insoluble		

**Fuente:** Elaboración propia,2018



**Figura 9:** Prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa* (senna)

**Fuente:** Elaboración propia, 2018

#### 4.1.2. Tamizaje fitoquímico

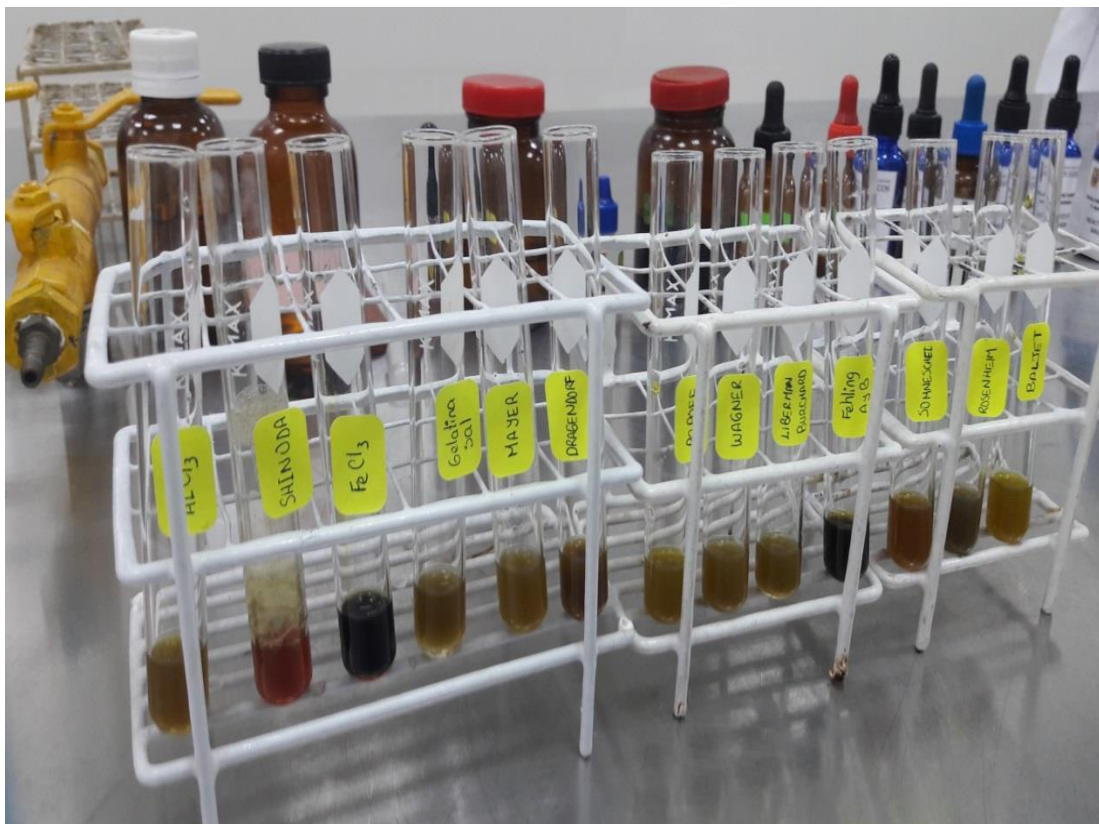
Los principales grupos de componentes químicos del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa* (senna) se observa en la tabla 7 y figura 10. Se hallaron la presencia de flavonoides, taninos, alcaloides, esteroides y/o triterpenoides.

**Tabla 7:** Principales componentes químicos presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa*

Nº	Metabolito Primario y secundario	Reactivo	Resultados
1	Flavonoides	Tricloruro de aluminio	++
2	Flavonoides	Shinoda	+++
3	Compuestos fenólicos y/o taninos	Tricloruro férrico 1 %	+++
4	Taninos	Gelatina + NaCl	+
5	Alcaloides	Mayer	-
6	Alcaloides	Dragendorff	+
7	Alcaloides	Popoff	-
8	Alcaloides	Wagner	+
9	Esteroides y/o Triterpenoides	Lieberman – Burchard	+
10	Azúcares reductores	Fehling A y Fehling B	-
11	Alcaloides	Somneschein	+
12	Leucoantocianidinas	Rosenheim	-
13	Sesquiterpenlactonas	Baljet	-

(+++ ) Muy soluble      (++) soluble      (+) Poco soluble      (-) Insoluble

**Fuente:** Elaboración propia,2018



**Figura 10:** Tamizaje fitoquímico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa*

**Fuente:** Elaboración propia, 2018

#### 4.1.3. Ensayo del efecto antiulceroso

En la tabla 8 se presentan los resultados de las lecturas observadas del estómago de ratas albinas con inducción a úlceras; en el grupo de solución salina fisiológica no se observó lesiones; en el grupo de indometacina se observó mayor número de lesiones a la mucosa gástricas (49 puntos); en los grupos de tratamiento con el extracto se observó disminución de las lesiones a medida que aumentó la dosis, en el grupo tratado con ranitidina disminuyó significativamente el número de lesiones observadas.

**Tabla 8:** Resultados de observaciones de lesiones de estómago de ratas albinas en el ensayo del efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa*

Tratamiento		Signos						
		Pérdida de pliegues de mucosa	Decoloración de mucosa	Ede ma	Hemorr agias	Nº de peteq uias	Intensi dad de ulcera ción	Total
<b>G1</b>	<b>Solución Salina Fisiológica (5 mL/Kg)</b>	0	0	0	0	0	0	0
<b>G2</b>	<b>Indometacina 80 mg/Kg</b>	6	6	6	5	14	12	49
<b>G3</b>	<b>Ranitidina 100 mg/Kg+ Indometacina 80 mg/Kg</b>	2	2	2	1	5	0	12
<b>G4</b>	<b>Extracto hidroalcohólico 100 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg</b>	5	4	4	3	14	3	33
<b>G5</b>	<b>Extracto hidroalcohólico 300 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg</b>	2	3	4	3	11	2	25
<b>G6</b>	<b>Extracto hidroalcohólico 600 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg</b>	1	2	2	2	6	1	14

Según valoración de las lecturas de la escala de Marhuenda (detallada en la pg.36).

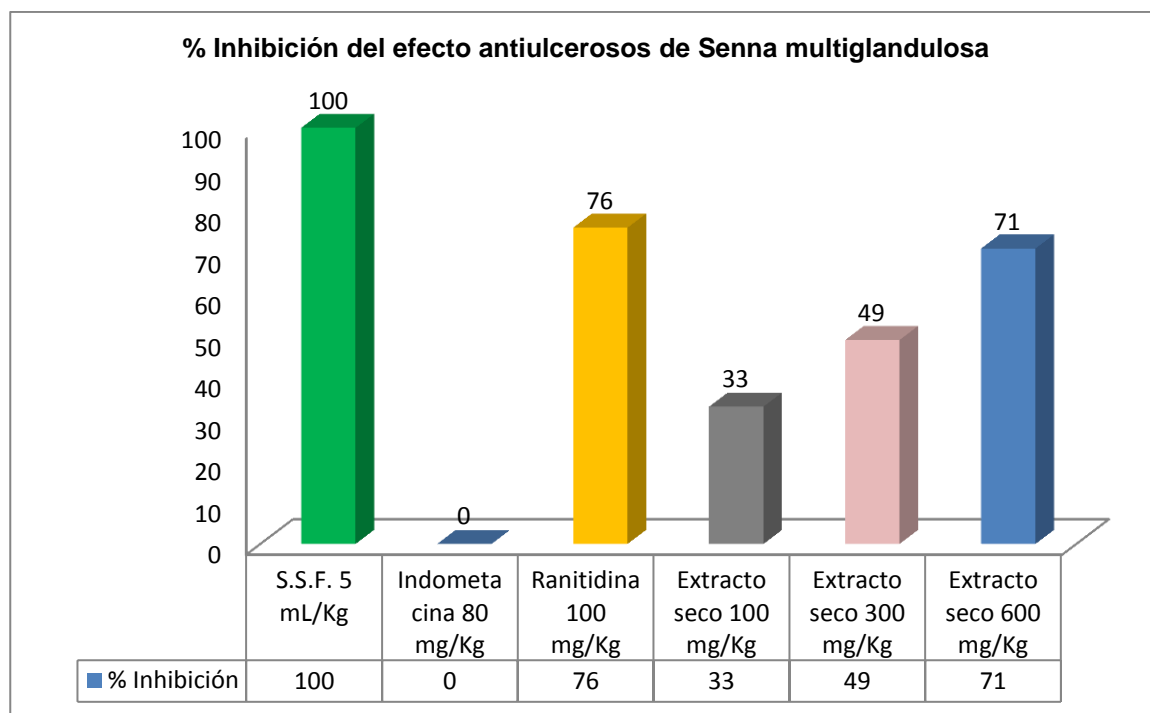
**En la tabla 9:** Se aprecian los porcentajes de inhibición en el ensayo del efecto antiulceroso de los tratamientos del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa* y los grupos controles, la dosis de 600 mg/Kg presentó 71% de inhibición, seguido de la dosis de 300 mg/Kg (49%), la dosis de 100 mg/Kg (33%) y la ranitidina 100 mg/Kg (76%).

**Tabla 9:** Resultados del porcentaje de inhibición en el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa*.

	Tratamiento	Nº rata por grupo	Puntaje	% Inhibición
G1	Solución Salina Fisiológica (5 mL/Kg)	6	0	100
G2	Indometacina 80 mg/Kg	6	49	0
G3	Ranitidina 100 mg/Kg+Indometacina 80 mg/Kg	6	12	76
G4	Extracto hidroalcohólico 100 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg	6	33	33
G5	Extracto hidroalcohólico 300 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg	6	25	49
G6	Extracto hidroalcohólico 600 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg	6	14	71
	<b>TOTAL</b>	36		

$$\% \text{ inhibición} = 100 - \frac{(\text{Puntaje grupo tratado} \times 100)}{\text{Puntaje grupo control}}$$

El puntaje se da según la valoración propuesta en la escala de Marhuenda.



**Figura 11:** Porcentaje de inhibición del efecto antiulceroso según grupos de tratamiento

En las figuras siguientes se muestran los estómagos de los diferentes grupos de tratamiento.



**Figura 12.** Indometacina 80 mg/Kg



**Figura 13.** SSF 5 mL/Kg





**Figura 14.** Senna 100 m/Kg



**Figura 15.** Senna 300 mg/Kg



**Figura 16.** Senna 600 mg/Kg



**Figura 17.** Ranitidina 100 mg/Kg



## 4.2. Contrastación de hipótesis

H<sub>E1</sub>: El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa* sí posee varios tipos de componentes químicos responsables del efecto antiulceroso en ratas albinas.

H<sub>0</sub>: El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa* no posee varios tipos de componentes químicos responsables del efecto antiulceroso en ratas albinas.

Luego de realizar el tamizaje fitoquímico se observó que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa* presenta algunos tipos de metabolitos secundarios tales como flavonoides, taninos, alcaloides, esteroides y/o triterpenoides, sesquiterpenlactonas, resultados que se encuentran en la tabla N°6 y figura 9.

Decisión: En consecuencia, se rechaza la hipótesis nula.

H<sub>E2</sub>: El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa* sí posee una dosis óptima que genera efecto antiulceroso en ratas albinas.

H<sub>0</sub>: El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa* no posee una dosis óptima que genera efecto antiulceroso en ratas albinas.

Se encontró significatividad en los resultados estadísticos del ANOVA y el Test de Tukey que desde la hora de aplicada la dosis del extracto hidroalcohólico de *Senna multiglandulosa* de 600mg/Kg tiene efecto antiulceroso en ratas albinas, como se puede ver en la tabla N°7 ,8 y figura N° 14,15,16.

Decisión: En consecuencia, se rechaza la hipótesis nula.

H<sub>E3</sub>: El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa* (senna) si posee efecto antiulceroso respecto a la ranitidina en ratas albinas.

H<sub>0</sub>: El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa* (senna) no posee efecto antiulceroso respecto a la ranitidina en ratas albinas.

Se encontró significatividad en los resultados estadísticos del ANOVA, se observa en la tabla 9 los resultados de porcentajes de inhibición del extracto hidroalcohólico de las hojas de *senna multiglandulosa*(senna) tiene efecto antiulceroso respecto a la Ranitidina.

Decisión: En consecuencia, se rechaza la hipótesis nula.

H<sub>g</sub>: El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa* posee efecto antiulceroso en ratas albinas con inducción a úlcera gástrica.

H<sub>0</sub>: El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa* no posee efecto antiulceroso en ratas albinas con inducción a úlcera gástrica.

Se acepta la hipótesis general al comprobar que la dosis del extracto hidroalcohólico de *Senna multiglandulosa* de 600mg/Kg tiene efecto antiulceroso en ratas albinas como se demuestra en las comparaciones entre grupo positivo (figura N°12), grupo farmacológico (figura N° 17) y la dosis del extracto de 600mg/Kg en la figura N°16.

Decisión: En consecuencia, se rechaza la hipótesis nula de la hipótesis general.

#### **4.3. Discusión**

En el ensayo de solubilidad del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa* se halló que fue muy soluble en compuestos polares

como agua y etanol y poco soluble metanol, acetona y cloroformo (tabla 5 y figura 9). Se deduce que los compuestos presentes en el extracto son principalmente polares como los compuestos fenólicos, flavonoides y otros que forman puentes de hidrógeno como los alcaloides<sup>38</sup>. Asimismo, los glicósidos de compuestos fenólicos o flavonoides son solubles en agua<sup>39</sup>.

En el ensayo de tamizaje fitoquímico se evidenció la presencia de compuestos fenólicos, taninos, flavonoides y alcaloides (tabla 6 y figura 10). Berhanu et al, reportaron la presencia de antraquinonas<sup>40</sup>; asimismo en las flores se halló la presencia de carotenoides y se determinó su actividad antioxidante<sup>41</sup>.

Poma et al. (2011), en su investigación, “Estudio fitoquímico y actividad antiinflamatoria de la *Annona muricata* L. (Guanábana) de Cuzco” corrobora y complementa la solubilidad y el ensayo de tamizaje fitoquímico<sup>53</sup>.

Diversos estudios han reportado que para inducir úlcera gástrica se ha usado el etanol 10 mL/Kg<sup>11</sup>, indometacina 80 mg/Kg<sup>12</sup>. Con el presente estudio se usó la indometacina 80 mg/Kg (tabla 7) la cual exhibe los efectos anatómicos y bioquímicos de la úlcera gástrica<sup>35</sup>. En este modelo experimental se pone de manifiesto el daño oxidativo como un factor para producir úlcera gástrica<sup>42</sup>.

Alba et al. (2015) en su investigación “Efecto del extracto acuoso del fruto de *Capsicum pubescens* sobre úlceras gástricas inducidas en ratas albinas”, se evidencio la forma de inducción que se reporta en dicho trabajo de investigación lo cual corrobora con el método utilizado<sup>54</sup>.

En este sentido, al relacionar los principales componentes químicos hallados en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa* con su efecto antiulceroso (tabla 8 y figura 10), cabe mencionar que es probable que los flavonoides contribuyan en este efecto, dado que actúan contra radicales libres como superóxidos e hidroxilos compuestos muy reactivos que producen daño y debilitan a la mucosa

gástrica; al bloquear estos radicales favorecerían el efecto antiulceroso. Además, los flavonoides tienen la capacidad de unión a enzimas y quelar iones como el cobre, hierro y zinc, facilitar el transporte de electrones y eliminar radicales libres <sup>43,44</sup>.

Los compuestos antioxidantes al actuar sobre los radicales libres protegen de lesión sobre la mucosa gástrica causada por agentes químicos o estímulos estresantes <sup>45</sup>.

Los compuestos fenólicos hallados en la *Senna multiglandulosa* podrían estar interviniendo en el efecto protector de la mucosa gástrica inducida por indometacina. Arroyo et al. (2013) reportaron que los flavonoides tienen efecto antisecretor y citoprotector de la mucosa gástrica <sup>10</sup>.

En el estudio se halló también la presencia de taninos. Estos componentes tienen la propiedad de precipitar las proteínas; podrían formar una capa protectora sobre la mucosa del estómago y proteger de sustancias tóxicas como el ácido clorhídrico o de ataques de enzimas proteolíticas <sup>46</sup>.

## **CAPÍTULO V**

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **5.1. Conclusiones**

1. Los principales metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa* son, esteroides y/o triterpenoides, flavonoides, taninos y alcaloides, siendo los flavonoides y los taninos los posibles responsables del efecto antiulceroso.
2. La dosis del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa* que presentó mayor efecto antiulceroso fue de 600 mg/Kg con un 71% de inhibición respecto a la Ranitidina con un 76% de inhibición.

#### **5.2. Recomendaciones**

1. Realizar estudios anatomopatológicos de tejidos de estómago y evaluar parámetros bioquímicos in vivo e in vitro para evaluar su efecto antiulceroso.
2. Realizar estudios farmacológicos a nivel molecular para determinar el mecanismo de acción antiulceroso.
3. Realizar estudios toxicológicos agudos y crónicos.

## REFERENCIAS

1. Echegaray R, Echegaray G, Mosquera F, Gerrikaetxebarria. Fitoterapia y sus aplicaciones. Revista Española de Patología; 2011; 22(6): 258-267
2. Avello M, Cisternas I. Fitoterapia, sus orígenes, características y situación en Chile. Rev. Med. Chile;2010; 138; 1288-1293
3. Téllez M. Evaluación de la actividad biológica de los extractos de cuatro plantas medicinales del norte de México sobre la calidad espermática en ratas albinas macho Wistar. Tesis para obtener el título de Médico en Ciencias con Acentuación en Química de Productos Naturales. Universidad Autónoma de Nuevo León, México; Marzo. 2014
4. Tuneu L., Bonal de Falgás J. Úlcera péptica. En: Farmacia Clínica Volumen I. Enfermedades cardiovasculares, respiratorias, endocrinológicas, gastrointestinales y hepáticas, infecciosas y renales. 1era edición. Madrid. Editorial Síntesis;1999; 208-220
5. Naito Y. Yoshikawa T. Oxidative stress involvement and gene expression in indomethacin-induced gastropathy. Redox Rep; 2006; 11:243-53
6. Augusto A, Miguel F, Mendonca S, Pedrazzoli J, Gurqueira S. Oxidative stress expression status associated to Helicobacter pylori virulence in gastric diseases. Clin Biochem; 2007; 40:615-22
7. Ciudad C, Valenzuela J. Contenido de flavonoides en uvas para vino cultivadas en valle de Casablanca, Chile. Agricultura Técnica;2002; 62(1);79-86
8. Katzung B, Másteres S, Trevor A. Farmacología Básica y Clínica. 11va edición. México; Mc Graw Hill Lange; 2009
9. Castañeda C, Manrique M, Ibáñez V, Gamarra C, Galán L. Evaluación del efecto antiulceroso del extracto acuoso y metanólico de las semillas de lupinus mutabilis sweet (tarwo, chocho) en ratas. Facultad de Medicina, Universidad San Martín de Porres; Lima; 2003

10. Arroyo J, Bonilla P, Moreno E, Ronceros G, Tomás G, Huamán J, et al. Efecto gastro protector y antisecretor de un fitofármaco de hojas de matico (*Piper aduncum*). Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2013; 30(4);608-15
11. Huamán O, Sandoval M, Arnao I, Béjar E. Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de Bixa orellana (achiote), en ratas. An Fac med. 2009; 70(2): 97-102
12. Pérez G, Oyarzábal Y, Jiménez D, Molina C, Mas Ferreiro C. Efecto secuestrador del D-002 sobre radicales hidroxilos en mucosa gástrica. Revista Cubana De Farmacia. Habana. 2012; 46(1): 87 - 96
13. Boffill C, Marcel R, Monteagudo J, Sánchez A. Efecto gastroprotector del fruto de la Musa sp ABB sobre úlceras experimentales inducidas por indometacina. Medicentro. Villa Clara Cuba; 2008; 12(1)
14. Villalobos P. Úlcera péptica. En: Villalobos P, Valdovinos D, Olivera M, editores. Principios de Gastroenterología. 1era. Edición. México; Méndez Editores; 2000:333-352
15. Peura D, Feldman M, Bonis P. Association between *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer; 2008; 16(2)
16. Sharma R, Organ C, Hirvela E, Henderson V. Clinical observation of the temporal association between crack cocaine and duodenal ulcer perforation. Am J Surg 1997; 174;629-632
17. Blancas J, Ortiz N, García D. Úlcera gástrica y duodenal: Generalidades. Research Gate; 2016
18. Villalobos D, Olivera M, Villalobos P. Úlcera Péptica. Gastroenterología. 1era ed. México; Méndez; 2000; 333-352
19. Regalado V, Sánchez P, Mancebo D. Tratamientos convencionales y medicina alternativa de la úlcera péptica. Revista Cubana De Farmacia. 2012; 46(1); 127 – 137
20. Batlouni M. Antiinflamatorios No Esteroideos: Efectos cardiovasculares, cerebrovasculares y renales. Arq Bras Cardiol. 2010; 94(4);538-546
21. Blazer J, Atherton J. *Helicobacter pylori* infections. Harrisons. Principles of Internal Medicine. New York. McGraw-Hill; 2005

22. Bernardo R, Avendaño R, Souza V, Marín F, Acosta V, Jaramillo R. Prevalencia de anticuerpos anti-VacA y anti-CagA en pacientes con dispepsia e infección por *Helicobacter pylori* y su asociación con úlcera péptica y neoplasia en población del Hospital General de Mexicali. Med Int Mex. 2011; 27(4); 327 - 332
23. Najm W. Peptic Ulcer Disease. Primary Care. Clin Office Part. 2011; 38; 383 – 394
24. Katz P. Putting Immediate-Release ProtonPump Inhibitors into Clinical Practice: Improving Nocturnal and Control and Avoiding the Possible Complications of Excessive Acid Exposure Alimentary. Pharmacology & Therapeutics, 2005; 22(3);31-38
25. Katz P. Putting Immediate-Release ProtonPump Inhibitors into Clinical Practice: Improving Nocturnal and Control and Avoiding the Possible Complications of Excessive Acid Exposure Alimentary. Pharmacology & Therapeutics, 2005; 22(3);31-38
26. Alsasua Del Valle A. Fármacos antiulcerosos. Farmacología y Terapéutica. Madrid. 2012; 10(3);180-193
27. Alsasua A. Fármacos antiulcerosos. Farmacología y Terapéutica. Madrid. 2012; 10(3);180-193
28. Australian Biological Resources Study. Canberra: PDF Flora of Australia Online; 2013. [Fecha de acceso 16 de enero de 2018]. Recuperado: [http://www.hear.org/pier/scientificnames/.%5Cspecies%5Csenna\\_multiglandulosa.htm](http://www.hear.org/pier/scientificnames/.%5Cspecies%5Csenna_multiglandulosa.htm)
29. Antonio Brack. Diccionario enciclopédico de plantas útiles del Perú. Publicación con apoyo financiero del Programa de las Naciones Unidas- Centro de Estudios Regionales Andinos Bartolomé De Las Casas. Cusco; 1999
30. López C. Miguel M, Aleixandre A. Propiedades beneficiosas de los terpenos iridoides sobre la salud. Nutr. clín diet hosp;2012. 32(3); 81-91
31. Escamilla C, Guevara J, Cuevas E. Flavonoides y sus acciones antioxidantes. Rev Fac Med UNAM. 2009; 52(2); 73-75



32. Ávalos A, Pérez E. Metabolismo secundario de plantas. Reduca. Fisiología Vegetal. 2009; 2(3); 119-145
33. Álvarez J. Tanino la revolución enológica mito o realidad. Revista Enología. 2007; 2(4)
34. Kuklinski, Claudia. Estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural, Farmacognosia. Barcelona; Omega; 2003.p. p.167-170, 177-183, 206-209.
35. Cyted Programa iberoamericano de ciencia y tecnología para el desarrollo. Técnicas de investigación en plantas medicinales;1995
36. Lock de Ugaz, O. Investigación Fitoquímica. Segunda Edición. Lima: Editorial Fondo Pontificia Universidad Católica del Perú; 1994
37. Marhuenda RE, Bravo DL. Manual de Farmacoterapia. Madrid: Elsevier; 2005; 729
38. Reyna V. Alcaloides. Universidad Nacional de Ingeniería. Escuela de Química; 2014.
39. Martínez S, González J, Culebras M, Tuñón J. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. Nutr. Hosp. 2002; 17(6); 271-278
40. Berhanu M, Merhatiber B, Gizachew A, Addis A. Anthraquinones from *Senna multiglandulosa*. Phytochemistry. 1994; 35(2);465-468
41. Cornejo D. Extracción, identificación, cuantificación y determinación de la actividad antioxidante de los carotenoides presentes en las flores de *Senna multiglandulosa* a través de cuatro métodos de extracción. Escuela Politécnica del Ejército, Tesis para optar título de Ingeniero en Biotecnología; 2011
42. Rao O, Sairam K, Kumar V, Babu O, Agrawal K, Goel K Antiulcerogenic effect of methanolic extract of *Emblica officinalis*: an experimental study. J Ethnopharmacol. 2002; 82(1);1 - 9
43. Muñoz A, Zavaleta J, Alvarado O, Blanco T, Loja B. Antioxidant capacity and main phenolic acids and flavonoids from some food. Acta Médica San martiniana 2005; 1(1); 81 - 85

44. Soto H. Actividad Antioxidante de flavonoides del tallo de orégano mexicano (*Lipia graveolens* HBK Var *Berlandieri* Schauer). Revista de fitoterapia Mexicana. 2007; 30(1); 43 - 49
45. Guzmán S, Anchetas H. Efecto citoprotector del extracto acuoso de hojas de Bixa orellana (achiote) en úlceras gástricas inducidas por indometacina en un modelo de ratones. Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Dr. José Matías Delgado; El Salvador; 2011.
46. Binda L, Nwafor P, Okwuasaba F. Antidiarrhoeal and antiulcerogenic effects of methanolic extracts of Asparagus pubescens root in rats. J Ethnopharmacol. 2000; 72(3); 421 – 427
47. Diccionario AKAL de términos biológicos, ed. Eleanor Lawrence; Madrid, España; 2003
48. Fitoterapia .net. recuperado de <https://www.fitoterapia.net/index.html>. Fecha 23 de setiembre, 2018
49. Publicaciones de la OMS, recuperado de <http://www.who.int/es/>, fecha 22 setiembre ,2018
50. Chabalgoity, J., Pereira, M., & Rial, A. (2006). Inmunidad contra los agentes infecciosos. *Temas de Bacteriología y Virología Médica. 2a ed. Uruguay: FEFMUR*, 99-114.
51. Villalobos, C. V. (2017). Prevalencia de factores asociados a los hábitos alimentarios relacionados con triglicéridos y colesterol altos en adultos de 20 a 55 años de una zona urbana Coronado 2017.
52. Zamora JD. Antioxidants: Micronutrients fighting for health. Rev Chil Nutr. 2007; 34: 1-11.
53. Poma E, Requis E, Gordillo G, Fuertes C. Estudio fitoquímico y actividad antiinflamatoria de la Annona muricata L. (Guanábana) de Cuzco. Ciencia e Investigación 2011; 14(2): 29 – 33

54. Alba B, Avalos R, Jara R, Palacios B, Quispe V, Ramírez E, Ramírez S, Reyes P, Rodríguez T, Guevara V. Efecto del extracto acuoso del fruto de *Capsicum pubescens* sobre úlceras gástricas inducidas en *Rattus Albinus*. *Revista Farmaciencia*. 2015; 3(1): 31-38.
55. De-La-Cruz Chacón, I., González-Esquinca, A. R., & Riley-Saldaña, C. A. (2012). Biosíntesis de alcaloides bencilisoquinolínicos. *Universitas scientiarum*, 17(2).

## ANEXOS

## ANEXO 1: Matriz de consistencia

Efecto antiulceroso del extracto hidroalcoholico de las hojas de *senna multiglandulosa* (senna) en ratas albinas con inducción a úlcera gástrica.

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	DIMENSIONES	INDICADORES	METODOLOGÍA
<b>GENERAL</b> 1. ¿El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Senna multiglandulosa</i> poseerá efecto antiulceroso en ratas albinas con inducción a úlcera gástrica?  <b>ESPECÍFICOS</b> 1. ¿Cuáles serán los tipos de componentes químicos del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Senna multiglandulosa</i> con efecto antiulceroso en ratas albinas?  2. ¿El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Senna</i>	<b>GENERAL</b> 1. Determinar si el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Senna multiglandulosa</i> poseen efecto antiulceroso en ratas albinas con inducción a úlcera gástrica  <b>ESPECÍFICOS</b> 1. Determinar qué tipos de componentes químicos del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Senna multiglandulosa</i> presentan efecto antiulceroso en ratas albinas  2. Determinar la dosis del extracto hidroalcohólico	<b>GENERAL</b> 1.El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Senna multiglandulosa</i> posee efecto antiulceroso en ratas albinas con inducción a úlcera gástrica  <b>ESPECÍFICAS</b> 1. El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Senna multiglandulosa</i> sí posee varios tipos de componentes químicos responsables del efecto antiulceroso en ratas albinas  2.El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Senna multiglandulosa</i> sí posee una dosis óptima que	<b>VI</b>  Extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Senna multiglandulosa</i> a  <b>VD</b>  Efecto antiulceroso	Fitoquímico           Farmacológico	Flavonoides, alcaloides, taninos          % de inhibición del efecto antiulceroso	G1 Control blanco: Solución Salina Fisiológica (5 mL/Kg) G2 Control positivo: Indometacina 80 mg/Kg G3 Control farmacológico: Ranitidina 100 mg/Kg+Indometacina 80 mg/Kg G4 Problema 1: Extracto seco 100 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg G5 Problema 2: Extracto seco 300 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg G6 Problema 3: Extracto seco 600 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg

<p><i>multiglandulosa</i> poseerá una dosis óptima que genere efecto antiulceroso en ratas albinas?</p> <p>3. ¿El extracto hidroalcohólico de las hojas de senna multiglandulosa (senna) tendrá efecto antiulceroso respecto a la ranitidina en ratas albinas?</p>	<p>de las hojas de <i>Senna multiglandulosa</i> con buen efecto antiulceroso en ratas albinas</p> <p>3. Comparar el efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de senna multiglandulosa( senna) respecto a la ranitidina en ratas albinas</p>	<p>genera efecto antiulceroso en ratas albinas</p> <p>3.El extracto hidroalcohólico de las hojas de Senna multiglandulosa (senna) si posee efecto antiulceroso respecto a la ranitidina en ratas albinas.</p>				
	<p><b>Enfoque:</b> Cuantitativo</p> <p><b>Tipo:</b> Experimental</p> <p><b>Tipo de estudio:</b> Estudio prospectivo, longitudinal, transversal</p>	<p><b>Población:</b> Ratas albinas cepa Holtzman con peso <math>230 \pm 10</math> g obtenida del Bioterio de la Universidad Peruana Cayetano Heredia</p> <p><b>Muestras:</b> 36 ratas albinas inducidas a úlcera gástrica</p>	<p><b>Técnica:</b> Observación</p> <p><b>Instrumento:</b> Ficha de observación</p>	<p><b>Diseño de Investigación.</b> Experiment al preclínico</p>		

**ANEXO 2:** Análisis de varianza del efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa* en ratas albinas con inducción a úlcera gástrica.

ANOVA						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Pérdida de pliegues de mucosa	Inter-grupos	4,556	5	,911	6,308	,000
	Intra-grupos	4,333	30	,144		
	Total	8,889	35			
Decoloración de mucosa	Inter-grupos	3,472	5	,694	3,788	,009
	Intra-grupos	5,500	30	,183		
	Total	8,972	35			
Edema	Inter-grupos	3,667	5	,733	4,125	,006
	Intra-grupos	5,333	30	,178		
	Total	9,000	35			
Hemorragia	Inter-grupos	2,556	5	,511	2,556	,048
	Intra-grupos	6,000	30	,200		
	Total	8,556	35			
Numero de petequias	Inter-grupos	26,222	5	5,244	24,842	,000
	Intra-grupos	6,333	30	,211		
	Total	32,556	35			
Intensidad de ulceración	Inter-grupos	17,333	5	3,467	18,353	,000
	Intra-grupos	5,667	30	,189		
	Total	23,000	35			

**ANEXO 3:** Prueba de homogeneidad de varianza del efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa* en ratas albinas con inducción a úlcera gástrica.

**Prueba de homogeneidad de varianzas**

	Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Pérdida de pliegues de mucosa	7.000	5	30	.000
Decoloración de mucosa	22.875	5	30	.000
Edema	16.000	5	30	.000
Hemorragia	7.500	5	30	.000
Numero de petequias	7.714	5	30	.000
Intensidad de ulceración	4.520	5	30	.003

## ANEXO 4: Juicios de Expertos



UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y  
BIOQUÍMICA

Nº:

### HOJA DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

#### FICHA DE OBSERVACION AD-HOC DE MARCHA FITOQUÍMICA

#### EFFECTO ANTIULCEROSO DEL EXTRACTO HIDROALCOHOLICO DE LAS HOJAS DE *Senna multiglandulosa* EN RATAS CON INDUCCIÓN A ÚLCERA GÁSTRICA

Después de revisado el instrumento, es valiosa su opinión acerca de lo siguiente:

Nº	DESCRIPCIÓN	PORCENTAJE					
		<50	50-60	60-70	70-80	80-90	90-100
1	¿En qué porcentaje estima que con este instrumento se lograrán los objetivos propuestos?						✓
2	¿En qué porcentaje considera que los ítems están referidos a los conceptos del tema?						✓
3	¿Qué porcentaje de los ítems planteados cree que son suficientes para lograr los objetivos?						✓
4	¿En qué porcentaje estima que los ítems del instrumento son de fácil comprensión?						✓
5	¿Qué porcentaje de los ítems considera usted que siguen una secuencia lógica?						✓
6	¿En qué porcentaje valora usted que con este instrumento se obtendrían datos similares si se aplicara en otras muestras?						✓

#### SUGERENCIAS:

.....  
.....  
.....

Fecha: .....

Validado por: *DF por H. Huanzaza Calderón*

Firma: *[Firma]*



## ANEXO 5: Matriz de validación por juicio de expertos



UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y  
BIOQUÍMICA

Nº:

HOJA DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

FICHA DE OBSERVACION AD-HOC DE MARCHA FITOQUÍMICA

EFFECTO ANTIULCEROSO DEL EXTRACTO HIDROALCOHOLICO DE LAS HOJAS DE *Senna multiglandulosa* EN RATAS CON INDUCCIÓN A ÚLCERA GÁSTRICA

### INSTRUCCIONES

Registre los datos sin borrones ni enmendaduras.

Los espacios en los que no pueda registrar información, táchelos con una línea.

Nº	Metabolito Primario y secundario	Reactivo	Resultados
1	Flavonoides	Tricloruro de aluminio	
2	Flavonoides	Shinoda	
3	Compuestos fenólicos y/o taninos	Tricloruro férrico 1 %	
4	Taninos	Gelatina + NaCl	
5	Alcaloides	Mayer	
6	Alcaloides	Dragendorff	
7	Alcaloides	Popoff	
8	Alcaloides	Wagner	
9	Esteroides y/o Triterpenoides	Lieberman – Burchard	
10	Azúcares reductores	Fehling A y Fehling B	
11	Alcaloides	Sommeschein	
12	Leucoantocianidinas	Rosenheim	
13	Sesquiterpenlactonas	Baljet	

Dr. Farid Karim A. Hernández Chiriboga



UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y  
BIOQUÍMICA

N°:

HOJA DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

FICHA DE OBSERVACION AD-HOC DEL EFECTO ANTIULCEROSO

EFFECTO ANTIULCEROSO DEL EXTRACTO HIDROALCOHOLICO DE LAS HOJAS DE *Senna multiglandulosa* EN RATAS CON INDUCCIÓN A ÚLCERA GÁSTRICA

Después de revisado el instrumento, es valiosa su opinión acerca de lo siguiente:

Tratamiento	Signos						
	Pérdida de pliegues de mucosa	Decoloración de mucosa	Edema	Hemorragias	Nº de petequias	Intensidad de ulceración	Total
Solución Salina Fisiológica (5 mL/Kg)							
Indometacina 80 mg/Kg							
Ranitidina 100 mg/Kg+Indometacina 80 mg/Kg							
Extracto seco 100 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg							
Extracto seco 300 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg							
Extracto seco 600 mg/Kg + Indometacina 80 mg/Kg							

SUGERENCIAS

.....  
.....  
.....  
.....

Fecha: .....

Validado por: *Dr. R. Hernández Carroón*

Firma: *[Signature]*

## ANEXO 6: Certificado clasificación taxonómica *Senna multiglandulosa*



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS  
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA  
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO  
MUSEO DE HISTORIA NATURAL



"Año del Buen Servicio al Ciudadano"

### CONSTANCIA N°291-USM-2017

EL JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:

La muestra vegetal (muestra fértil) recibida de Emilio Alberto RODAS SALAZAR; estudiante de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímica de la Universidad Inca Garcilaso de la Vega, ha sido estudiada y clasificada como: ***Senna multiglandulosa* (Jacq.) H.S.Irwin & Barneby** y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988).

**DIVISION: MAGNOLIOPHYTA**

**CLASE: MAGNOLIOPSIDA**

**SUBCLASE: ROSIDAE**

**ORDEN: FABALES**

**FAMILIA: FABACEAE**

**GENERO: *Senna***


**ESPECIE: *Senna multiglandulosa* (Jacq.) H.S.Irwin & Barneby**

Nombre vulgar: "senna" "miyhua tanguis"

Determinado por: Blgo. Severo Baldeón Maipartida

Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para los fines que considere conveniente.

Lima, 28 de noviembre de 2017

  
Mag. ASUNCIÓN A. CANO ECHEVARRÍA  
JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)



ACE/ada

## ANEXO 7: Certificado de compra de animales y alimentación



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

### CERTIFICADO

Lima, 28 de Marzo del 2018

Mediante la presente se certifica que los 30 ratas albinas (*Rattus norvegicus*) de la cepa Holtzman, machos con un promedio de peso de 230 g, adquiridos el 25 de marzo del 2018 por el bioterio de la UPCH, se encuentran en estado sanitario y fisiológico para ser utilizado en cualquier protocolo biomédico.

Se expide este documento para fines pertinentes.

Atentamente,



Dr. CHRISTIAN PITOT ALVAREZ  
Jefe de Bioterio  
LID - UPCH  
C.M.V. 8865

## Contenido de la alimentación



**RATONES BIOTERIO**  
*La Molina*

**UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA LA MOLINA**  
Programa de Investigación y Proyección Social en Alimentos

**ALIMENTO PARA RATONES** PESO NETO 40 kg

VALOR NUTRICIONAL		
E. Metabolizable	(Mcal/kg)	2,9
Proteína	(% mín)	17
Lisina	(% mín)	0,92
Met - cist.	(% mín)	0,98
Grasa	(% mín)	6
Calcio	(% mín)	0,63
Fósforo disponible	(% mín)	0,37
Fibra	(% máx)	4
Humedad	(% máx)	12

**INGREDIENTES:**  
Harina de malz, torta de soya 48, harina integral extruída de soya, subproductos de molinería de trigo, aceite vegetal, carbonato de calcio, fosfato dicálcico, cloruro de colina 60%, cloruro de sodio, aminoácidos sintéticos, premezcla vitaminas - minerales, antioxidantes, antifúngicos.

**CARACTERÍSTICAS**

- Alimento diseñado para ratones de laboratorio (Crecimiento / Reproducción).
- Favorece el desarrollo de una flora intestinal adecuada.
- Condición óptima de pH estomacal
- Diámetro de pellets 8,0 mm
- Longitud de pellets 6,0 - 8,0 mm

Producción : 30 NOV 2017  
Vencimiento : 30 ENE 2018  
Lote : 7131 - 17

CONSERVAR EN UN LUGAR LIMPIO, FRESCO, SECO Y EVITANDO EL CONTACTO CON EL PISO

Av. La Molina s/n - La Molina Telefax: 348-1524      [proalimentos@lamolina.edu.pe](mailto:proalimentos@lamolina.edu.pe)



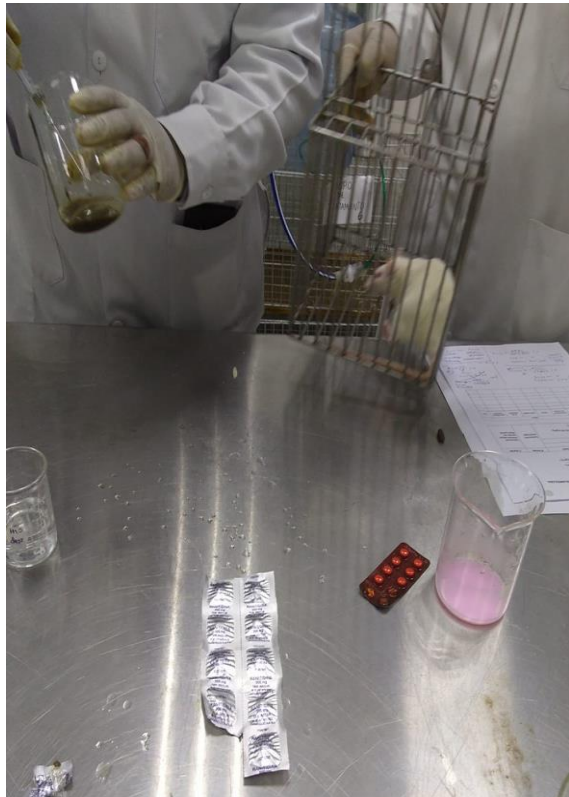
**ANEXO 8:** Testimonios fotográficos.



**Foto 1:** Hojas de *Senna multiglandulosa*.



**Foto 2:** Proceso de secado del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senna multiglandulosa*.



**Foto 3:** Administración de los tratamientos a ratas albinas por vía oral.



**Foto 4:** Obtención de muestras de estómago de ratas albinas según grupos de tratamiento.